



University of Groningen

GM

Tiggelen, Bas van

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

2004

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Tiggelen, B. V. (2004). GM: Kun je dat eten? Gezondheidsrisico's van gentech voedsel.

**Copyright**

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

**Take-down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

RuG

$\Psi$   $\vec{E}$   $t'$   $\&$   $N_2$   
\$ ©  $\mathcal{H}$   $\triangle$  %  $\Sigma$   
 $\omega$   $\perp$  № [k]  $\ddot{e}$   $\angle$  §

## GM: Kun je dat eten?

Gezondheidsrisico's  
van gentech-voedsel



Bas van Tiggelen



Rapport 66

# GM: Kun je dat eten?

## Gezondheidsrisico's van gentech-voedsel

Bas van Tiggelen

Wetenschapswinkel Biologie,  
Rijksuniversiteit Groningen  
December 2004



**GM: Kun je dat eten?** Gezondheidsrisico's van gentech-voedsel

Tekst: Bas van Tiggelen

Eindredactie: Maureen E. Butter

Samenvatting en English summary: Maureen E. Butter

Vormgeving: Bas van Tiggelen

Omslagillustratie: Maureen E. Butter

Rapport 66

Haren, december 2004

ISBN 90.367.2181.4

Wetenschapswinkel Biologie

Rijksuniversiteit Groningen

Kerklaan 30

Postbus 14

9750 AA Haren

<http://www.rug.nl/wewi/>

# Inhoud

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Voorwoord</b>   | <b>6</b>  |
| <b>Dankwoord</b>   | <b>6</b>  |
| <b>Samenvatting</b>  | <b>7</b>  |
| <b>Hoofdstuk 1. Inleiding</b>  | <b>9</b>  |
| § 1.1 Introductie en vraagstelling   | 9         |
| § 1.2 Risico's   | 9         |
| § 1.3 De indeling van het rapport  | 10        |
| <b>Hoofdstuk 2. Het wanneer, waar en waarom van GM-voedsel</b>               | <b>11</b> |
| § 2.1 Historisch perspectief   | 11        |
| § 2.2 Voorbeelden van GM-gewassen en hun toepassingen                        | 12        |
| <b>Hoofdstuk 3. Het produceren van GM-gewassen</b>                           | <b>15</b> |
| § 3.1 Het maken van genconstructen   | 15        |
| § 3.2 Verschillende technieken om DNA in een plantencel te brengen           | 17        |
| § 3.2.1 <i>Protoplasttransformaties</i>                                      | 17        |
| § 3.2.2 <i>Particle bombardment</i>  | 17        |
| § 3.2.3 <i>De Agrobacterium-methode</i>                                      | 17        |
| § 3.3 De integratie van een genconstruct in het planten-DNA                  | 18        |
| <b>Hoofdstuk 4. GM op de voedselmarkt</b>                                    | <b>21</b> |
| § 4.1 GM bij micro-organismen en dieren                                      | 21        |
| § 4.2 GM-gewassen: wat wordt er precies geconsumeerd?                        | 21        |
| <b>Hoofdstuk 5. De mogelijke schadelijkheid van GM-voedsel</b>               | <b>23</b> |
| § 5.1 Op welke manieren kan een GM-gewas schadelijk zijn voor de gezondheid? | 23        |
| § 5.1.1 <i>De toxiciteit/allergeniciteit van het genproduct</i>              | 23        |
| § 5.1.2 <i>Het effect van het genproduct op het celmetabolisme</i>           | 24        |
| § 5.1.3 <i>De gevolgen van willekeurige integratie van een genconstruct</i>  | 24        |
| § 5.1.4 <i>De schadelijkheid van DNA</i>                                     | 26        |
| § 5.1.5 <i>Bijeffecten van traditionele veredeling</i>                       | 27        |
| <b>Hoofdstuk 6. Het testen van GM-voedsel</b>                                | <b>29</b> |
| § 6.1 De veiligheidsevaluatie van GM-voedsel                                 | 29        |
| § 6.1.1 <i>Substantiële gelijkwaardigheid</i>                                | 29        |
| § 6.1.2 <i>Genetische karakterisering</i>                                    | 30        |
| § 6.1.3 <i>Veiligheidsevaluatie van nieuwe eiwitten</i>                      | 30        |
| § 6.1.4 <i>Heilzaamheidsstudies</i>  | 32        |
| § 6.1.5 <i>Verdere veiligheidstests</i>                                      | 32        |
| § 6.1.6 <i>Het gebruik van antibioticumresistentiemerkers</i>                | 32        |
| § 6.2 Kritiek op het testen van GM-voedsel                                   | 32        |
| § 6.3 In ontwikkeling zijnde testmethoden                                    | 35        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Hoofdstuk 7. Conclusies en aanbevelingen</b>            | <b>37</b> |
| § 7.1 Conclusies   | 37        |
| § 7.2 Aanbevelingen  | 38        |
| <b>Literatuurlijst</b>                                     | <b>40</b> |
| <b>Verklaring van gebruikte termen</b>                     | <b>42</b> |
| <b>Bijlage 1. Aanvragen markttoelating van GM-gewassen</b> | <b>44</b> |
| <b>Bijlage 2. Nuttige websites</b>                         | <b>45</b> |
| <b>English summary</b>                                     | <b>46</b> |



## Voorwoord

In de maatschappelijke discussie over genetisch gemodificeerde voeding spelen verschillende kwesties, onder meer de gevolgen voor het ecosysteem, de keuzevrijheid van de consument en mogelijke gezondheidsrisico's. De Wetenschapswinkels van de Rijksuniversiteit Groningen doen onderzoek ten behoeve van maatschappelijke organisaties en groepen, die zelf geen budget hebben om onderzoek te financieren. Aan dit rapport ligt geen concrete vraag ten grondslag, maar er zijn wel verschillende organisaties in geïnteresseerd.

Bij consumenten is één van de belangrijkste zorgen bij GM-voedsel de vraag of het wel veilig is. Zoals bij alle nieuwe technologieën die de nodige publiciteit hebben gehad, is er weerstand en wantrouwen. Europa heeft nog maar kort het fiat gegeven aan de teelt van transgene gewassen. Bovendien vliegen experts elkaar in de haren over al of niet aanwezige risico's. Consumentenorganisaties eisen etikettering, waartegen het bedrijfsleven zich weer verzet. Milieuorganisaties leggen zich met grote tegenzin neer bij de status quo. Men vreest vermenging van traditionele gewassen en wilde planten met transgeen materiaal. Los van de milieurisico's speelt ook bij hun de vraag naar gezondheidsrisico's.

Toen Bas van Tiggelen zich bij mij meldde met de vraag of hij voor zijn scriptie een maatschappelijk onderwerp kon behandelen, was ik daar erg blij mee. Bas heeft zich gespecialiseerd in de moleculaire en genetische kant van de biowetenschappen. Hij is bovendien in staat om ingewikkelde zaken op een begrijpelijke manier uit te leggen. Kortom, hij is de juiste persoon om de huidige stand van kennis ten aanzien van gezondheidsrisico's van transgeen voedsel aan een breder publiek te presenteren.

Hij is bij het schrijven van deze scriptie begeleid door mijzelf en door Dr. Jan Kok en Dr. Bart Eggen, beiden onderzoekers bij de onderzoeksgroep Genetica, Afdeling Biologie van de Rijksuniversiteit Groningen.

Wij hopen dat het voorliggende rapport in een behoefte zal voorzien.

*Dr. Maureen Butter,  
Coördinator Biologiewinkel*

## Dankwoord

Hierbij wil ik mijn begeleiders Maureen Butter, Jan Kok en Bart Eggen bedanken voor de zeer nuttige evaluaties en hun kritische commentaar op het manuscript. Het herhalingsproces van schrijven, inleveren en weer terugkrijgen van de tekst was voor mij een erg leerzame ervaring waarbij ik af en toe de moed wel eens dreigde te verliezen, maar deze net op tijd weer terug wist te vinden. Hopelijk heb ik er wat aan tijdens mijn toekomstige carrière.

*Bas van Tiggelen,  
Auteur*

## Samenvatting

**Genetische modificatie kan onbedoeld resulteren in producten met allergene eigenschappen, verhoogde toxiciteit, of verlies aan voedingswaarde. Dit zijn theoretische risico's, over de hoogte waarvan weinig valt te zeggen wegens gebrek aan gegevens. Een deel van de mogelijke risico's van GM-voedsel kleeft ook aan gangbare gewassen. Maar daar zijn in het geheel geen veiligheidstests vereist. Qua risico is er een kwalitatief verschil in die zin, dat men bij GM-voedsel te maken heeft met het inbrengen van voor de plant vreemd genetisch materiaal. Daarnaast is het mogelijk dat er een kwantitatief verschil bestaat. Naast aanbevelingen om de bestaande veiligheidsevaluatie te verbeteren, wordt aanbevolen om ook producten van mutatie-genererende veredelingstechnieken aan een veiligheidstoets te onderwerpen.**

Genetisch gemodificeerd voedsel stuit in Europa op grote weerstand. Los van milieu-bezwaren en ethische overwegingen, is vrees voor gezondheidsschade een achterliggend motief. In dit rapport worden de verschillende procedures voor genetische modificatie en de mogelijke risico's daarvan voor de menselijke gezondheid op begrijpelijke wijze aan de geïnteresseerde leek uitgelegd. Consumenten kunnen op basis van de in dit rapport aange-reikte informatie een betere afweging maken of zij het willen eten of niet.

Door middel van genetische modificatie wordt voor de plant vreemd genetisch materiaal ingebracht, met de bedoeling om gewenste eigenschappen toe te voegen. Genetische modi-ficatie kan ook onbedoelde effecten hebben, o.a. doordat:

- het nieuwe fragment mogelijk codeert voor schadelijke stoffen uit het donororganisme;
- er schade kan optreden aan het genetisch materiaal van de plant, waardoor sommige stoffen niet worden geproduceerd, of andere stoffen juist in een te hoge mate;
- soortgelijke effecten zouden ook kunnen optreden als reactie op de door het nieuwe fragment geproduceerde stoffen

Bovenomschreven effecten kunnen mogelijk consequenties hebben voor de gezondheid. Ook de toegevoegde eigenschap, bijvoorbeeld een stof die insectenvraat moet tegengaan, zou gezondheidseffecten kunnen hebben. Empirische gegevens over gezondheidseffecten van GM-voedsel zijn nog nauwelijks voorhanden, daarom is in dit rapport gekozen voor een theoretische benadering.

Om te bepalen of GM-voedsel schadelijk is voor de gezondheid, wordt een vergelijking gemaakt met gewassen die worden geteeld volgens gangbare methoden. Maar gangbare, geaccepteerde veredelingstechnieken zijn verre van onschuldig. Vroeger werden planten uitsluitend veredeld door middel van kruising en selectie, maar in de moderne verede-lingspraktijk wordt veelvuldig gebruik gemaakt van chemische stoffen, die mutaties teweegbrengen, of bestraling van het plantenmateriaal met hetzelfde gevolg. Daarbij kan ook aanzienlijke genetische schade optreden met in principe hetzelfde soort gevolgen als bij GM-technieken, met uitzondering van de productie van voor de plant nieuwe stoffen door het ingebrachte fragment en de mogelijke verstoring van de biochemische balans van de plant als gevolg van die stoffen.

Alvorens een GM-voedselproduct op de markt wordt toegelaten, moeten er de nodige vei-ligheidstests worden gedaan. Omdat de gangbare voedingsproducten niet of slechts zeer ten dele getest zijn op toxische of andere riskante eigenschappen, is 'substantiële gelijk-waardigheid' de standaard. Dat houdt in dat GM-producten worden vergeleken met equi-valente gangbare producten. Is er geen verschil, zoals bij geraffineerde producten als sui-ker of olie, dan spreekt men van volledige substantiële gelijkwaardigheid. Deze producten hoeven niet verder op gezondheidseffecten te worden getest. Voor producten, die behalve op het punt van de bedoelde geïntroduceerde eigenschap niet verschillen van het gangba-re gewas gelden extra eisen. Voor producten die op meer punten afwijken gelden nog stren-gere eisen.

Er is veel kritiek op de veiligheidsevaluaties. Het begrip 'substantiële gelijkwaardigheid' is zo vaag, dat allerlei planten zonder problemen als 'substantieel gelijkwaardig' worden bestempeld, terwijl behalve de bedoelde eigenschap toch tal van niet bedoelde veranderin-

GM: Kun je dat eten?

gen ingebouwd kunnen zijn. Hoewel de producent verplicht is de ingebrachte DNA-fragmenten precies te beschrijven, blijkt bij onafhankelijk onderzoek dat er meer vreemde fragmenten kunnen zijn ingebouwd, of dat een deel van het oorspronkelijke planten-DNA verloren is gegaan. Ook op de kwaliteit van andere door de producent gefinancierde tests wordt veel kritiek geleverd. Onderzoek zou slecht worden opgezet, resultaten als 'irrelevant' terzijde geschoven, of zelfs opzettelijk achtergehouden. Los van de kwaliteit van het onderzoek, bestaan er geen goede tests om nieuwe allergenen te herkennen.

# Hoofdstuk 1

## Inleiding

### 1.1 Introductie en vraagstelling

Vrijwel iedereen is tegenwoordig in meer of mindere mate bekend met de term genetische manipulatie. Dit veelal omstreden onderwerp duikt regelmatig op in de media. Er bestaan inmiddels al vele wetenschappelijke publicaties en rapporten over de diverse aspecten van genetische manipulatie. De problematiek die speelt rond dit thema is namelijk nogal breed en strekt zich uit van de directe en indirecte effecten op het milieu tot gezondheidseffecten op mens en dier. Het zou daarom het meest overzichtelijk en effectief zijn om per rapport slechts een specifiek deel van de problemen te behandelen, en bovendien op zo'n manier dat het ook voor niet-deskundigen begrijpelijk is. In deze specificiteit en begrijpelijkheid poogt dit rapport zich te onderscheiden. Het gaat in op de mogelijke negatieve gezondheidseffecten van genetisch gemanipuleerde voedselproducten op met name de mens. Steeds meer voedselproducten lijken te worden vervaardigd met behulp van genetische manipulatie, tot groot ongenoegen van o.a. milieu-organisaties. Is het consumeren van deze producten wel verantwoord, en is het verzet ertegen terecht? Om enig inzicht te geven in deze vragen is besloten tot het schrijven van dit rapport. De centrale vraag hierin is:

*Geeft het consumeren van genetisch gemanipuleerde voedselproducten een verhoogd risico op nadelige effecten op de gezondheid van de mens ten opzichte van niet-genetisch-gemanipuleerde voedselproducten?*

Met andere woorden, in dit rapport is uitgezocht of het consumeren van genetisch gemanipuleerd voedsel net zo veilig – of onveilig – is als het traditionele voedsel. Er is gekeken naar wat hier eventueel al over bekend is, maar vooral naar wat er niet over bekend is of waar nog over gespeculeerd wordt. De vraag spitst zich met name toe op genetisch gemanipuleerde gewassen en de producten die daarmee worden gemaakt. Dit betreft verreweg het grootste deel van de huidige voedselmarkt. Bovendien zijn planten tot nu toe de enige genetisch gemanipuleerde organismen waarvan complete delen, en dus niet alleen geraffineerde eindproducten zoals olie of suiker, worden geconsumeerd.

### 1.2 Risico's

In dit rapport speelt het begrip risico een belangrijke rol. Het is daarom noodzakelijk om dit begrip van tevoren nader toe te lichten, met name in relatie tot genetisch gemanipuleerde voedselproducten.

De aanwezigheid van een bepaald risico zegt op zich nog niet zo veel. Het gaat erom hoe groot dit risico is. Daarbij dienen een aantal afwegingen te worden gemaakt, zoals: gaat het vooral om kwantitatieve of ook om kwalitatieve risico's? Kwantitatief is risico te formuleren als  $\text{gevaar} \times \text{blootstelling}$ . Hierbij gaat men er volgens de Nederlandse normen vanuit dat de kans op overlijden door een onnatuurlijke oorzaak (in dit geval het consumeren van eventueel onveilig voedsel) niet groter mag zijn dan 1:1.000.000 (de  $10^{-6}$ -norm). Hiervoor zijn uiteraard kwantitatieve gegevens nodig.

Ook kwalitatief is het mogelijke gezondheidsrisico van genetisch gemanipuleerde voedselproducten een belangrijke factor. Kunstmatige modificaties die voedselproducten ondergaan worden door veel consumenten met argwaan bekeken. Men wil het liefst een absolute zekerheid grenzende garantie dat voedsel veilig is om te consumeren, ook al is die zekerheid zelfs bij volledig natuurlijke voedselproducten, zoals mosselen en de Japanse kogelvis, beslist niet te geven. In het laatste geval heeft men echter zelf de keuze of men het risico wil nemen en men weet bovendien dat de producten al van nature, dus zonder toedoen van de mens, potentieel schadelijk zijn. In het geval van genetisch gemanipuleerde voedselproducten heeft de consument vaak het gevoel dat de keuze aan hem of haar wordt opgedrongen. Bovendien gaat het daarbij om een risico dat is ontstaan door menselijk toedoen, zonder dat de noodzaak ervoor direct duidelijk is. Dit kwalitatieve risico is de consument niet snel bereid om te nemen.

### 1.3 De indeling van het rapport

Het rapport begint met een introductie over de achtergronden van genetisch gemanipuleerd voedsel en de huidige situatie op de voedselmarkt. Daarna gaat het in op wat genetische manipulatie eigenlijk is en hoe men hierbij te werk gaat, met name met betrekking tot voedselgewassen. Vervolgens behandelt het rapport de vraag wat men nu precies binnenkrijgt als men genetisch gemanipuleerde voedselproducten consumeert. Hierna is bekeken op welke manieren deze voedselproducten mogelijk schade zouden kunnen aanrichten aan de gezondheid van de mens en zijn de methoden beschreven en bekritiseerd die gebruikt worden om te testen op deze potentiële schadelijkheid. Tot slot zijn er op basis van al deze informatie conclusies getrokken die de lezer kan gebruiken bij het bepalen van zijn of haar standpunt ten aanzien van genetisch gemanipuleerde voedselproducten.

*De in dit rapport gebruikte specialistische termen die niet in de tekst worden uitgelegd, staan omschreven in een aparte bijlage. Hiernaar wordt verwezen met ‘†’. Aanvullende en/of specialistische informatie is ten behoeve van de leesbaarheid in aparte blokken geplaatst.*

# Hoofdstuk 2

## Het wanneer, waar en waarom van GM-voedsel

### 2.1 Historisch perspectief

De eerste basisbehoefte van een organisme, dus ook van de mens, is voedsel. Het is dan ook begrijpelijk dat de zoektocht naar geschikt voedsel en de beste manier om het te verkrijgen al zo oud is als het leven zelf. De meeste organismen zijn in principe afhankelijk van het aanbod dat de natuur uit zichzelf heeft te bieden. De mens bleek hier echter geen genoegen mee te nemen. Al enige duizenden jaren is hij bezig om eetbare gewassen zo te cultiveren dat deze een nog betere bron van voedsel zijn, door middel van een hogere opbrengst of een hogere voedingswaarde. Deze vorm van manipulatie gebeurde in eerste instantie via selectie en het onderling kruisen van verwante gewassen met de meest geschikte eigenschappen (klassieke veredeling). Dit was zeker in het begin een nogal tijdrovende en onzekere methode, maar door ervaring en nieuwe ontdekkingen zoals de wetten van Mendel voor genetische overerving van eigenschappen, werd de methode steeds meer geoptimaliseerd. Later kwamen er modernere technieken bij die het proces van de selectie van eigenschappen door uitkruising konden versnellen, zoals snelle vermeerdering en het bevorderen van willekeurige mutaties<sup>†</sup> door middel van bestraling of chemische bewerking van de gewassen. De ontdekking van de structuur van DNA<sup>†</sup> in 1953 leidde tenslotte tot de opkomst van de moderne biotechnologie (zie Definitie 1), en uiteindelijk was de wetenschap zo ver dat men in staat was om genen<sup>†</sup> naar wens aan of uit te schakelen of zelfs nieuwe genen in te brengen in een cel. De techniek van genetische manipulatie (zie Definitie 2) was geboren.

#### Definitie 1

Een algemene en gangbare definitie van biotechnologie is 'de toepassing van wetenschappelijke en technologische principes bij de bewerking van materialen door biologische systemen, organismen of onderdelen daarvan om producten en voorzieningen te verschaffen'. De term omvat elke techniek die gebruik maakt van levende organismen om een product te maken of te veranderen, of waarbij organismen veredeld of veranderd worden. Biotechnologie bestaat al heel lang, maar men maakt tegenwoordig onderscheid tussen klassieke en moderne biotechnologie. Voorbeelden van producten die met behulp van klassieke biotechnologie worden geproduceerd zijn veel zuivelproducten zoals kaas en yoghurt, of bier en wijn. Hierbij wordt gebruik gemaakt van micro-organismen zoals bacteriën en gisten. De moderne biotechnologie onderscheidt zich van de klassieke biotechnologie doordat er gebruik wordt gemaakt van nieuwe technieken die het mogelijk maken om te sleutelen aan cellen van organismen en hun DNA.

#### Definitie 2

Genetische manipulatie (of liever: genetische modificatie of *genetic engineering*, afk. GM) is het kunstmatig inbrengen of verwijderen van stukken DNA (meestal genen) in of uit een cel of het op een andere manier gericht aan- of uitschakelen van een of meer genen, met als doel het veranderen van de eigenschappen van een cel. Dit kan een bacterie zijn, maar ook een cel van een plant of dier. In de laatste twee gevallen verandert men met deze methode de eigenschappen van een heel weefsel of zelfs een heel organisme dat uit de gemanipuleerde cel voortkomt. N.B.: Soms wordt het traditionele veredelen via het kruisen van gewassen ook tot de genetische manipulatie gerekend, maar in dit rapport wordt vastgehouden aan de hier gegeven definitie.

Het eerste genetisch gemodificeerde (GM-) gewas dat met behulp van de moderne biotechnologie tot stand is gekomen is de Flavr Savr<sup>TM</sup>-tomaat. Door middel van een techniek die *antisense* wordt genoemd (zie later) werd een bepaald enzym<sup>†</sup> dat betrokken is bij het rijpen van de tomaat onderdrukt. Hierdoor wordt de tomaat minder snel rijp en dus minder snel zacht. Deze tomaat werd goedgekeurd voor de verkoop in de VS in 1994. Sindsdien zijn er vele nieuwe GM-gewassen bijgekomen, waarvan een aantal tot nu toe alleen in de VS is goedgekeurd. Maar ook in Europa worden inmiddels etenswaren verkocht die ingrediënten bevatten van GM-gewassen.



## 2.2 Voorbeelden van GM-gewassen en hun toepassingen

De bekendste GM-voedselgewassen die inmiddels op de markt zijn en waarover ook erg veel is gediscussieerd, zijn de transgene<sup>†</sup> soja en maïs. Producten en ingrediënten gemaakt van deze gewassen zijn in Europa (ook in Nederland) al enige tijd toegestaan voor gebruik in de voedingsbranche. Uit soja wordt bijvoorbeeld onder meer lecithine gewonnen, wat in heel veel producten wordt verwerkt, terwijl maïs veel gebruikt wordt voor de winning van zetmeel. Ook GM-tomaten en -aardappels hebben behoorlijk in de belangstelling gestaan (en staan dat nog steeds), maar toestemming voor het consumptief gebruik hiervan is in Nederland nog niet verleend. Andere bekende GM-gewassen zijn koolzaad (in Nederland ook al toegestaan voor consumptie, maar nog nauwelijks gebruikt) en rijst (zie later). Minder bekend is het GM-katoen, waarvan ook producten worden gemaakt die in het voedsel terecht kunnen komen, met name de katoenzaadolie. Dit GM-gewas is in Nederland nog op geen enkel vlak goedgekeurd. De meeste ingrediënten die van GM-gewassen worden gemaakt, zijn te vinden in geïmporteerde producten, met name uit de VS en Canada. Sojaplanten werden in eerste instantie via het inbrengen van een bepaalde enzymvariant tolerant gemaakt voor het onkruidbestrijdingsmiddel Roundup (glyfosaat), waardoor bij gebruik van dit middel wel het onkruid maar niet de sojaplanten werden aangetast. Dit zou uiteindelijk moeten resulteren in een vermindering van de hoeveelheid bestrijdingsmiddel en een hogere opbrengst. Deze planten werden Roundup Ready genoemd, wat een merknaam is van het voor de productie verantwoordelijke bedrijf Monsanto (zie ook Box 3 in sectie 5.1.3). Later werden ook sojaplanten geproduceerd die tolerant waren voor andere bestrijdingsmiddelen. Bij maïs, koolzaad en een aantal andere gewassen heeft men vervolgens hetzelfde gedaan. Daarnaast zijn er varianten van de genoemde gewassen gemaakt met een gen dat codeert voor een natuurlijk bestrijdingsmiddel tegen insecten, het Bt-toxine, dat afkomstig is uit een bacterie (*Bacillus thuringiensis*). Doordat de planten op die manier zelf insectengif aanmaken hoeft er niet of nauwelijks meer van buitenaf te worden gespoten. Dit zijn de zogenoemde Bt-gewassen. Door de verschillende varianten van een gewas met elkaar te kruisen werden zelfs combinaties verkregen van verschillende nieuwe eigenschappen binnen één plant. Ook is bij vele gewassen resistentie tegen bepaalde virussen ingebracht om de vatbaarheid voor veel voorkomende ziektes te verlagen. Bij tomatenplanten zijn ook andere eigenschappen ingebracht, waaronder de eerder genoemde vertraging van de rijping en de nog in ontwikkeling zijnde verhoging van het gehalte aan flavonoïden (Verhoeyen *et al.*, 2002). Flavonoïden komen van nature in veel planten voor, met name in de vruchten, en er zijn sterke aanwijzingen dat deze stoffen een gezondheidsbevorderend effect hebben (o.a. bij kanker en hart- en vaatziekten). Een verhoging van de concentratie van deze stoffen in bijvoorbeeld de tomaat zou dus mogelijk een positieve bijdrage aan de gezondheid kunnen leveren.

### Gouden Rijst

Een ander en vrij bekend voorbeeld van een GM-gewas dat bedoeld is om een positieve bijdrage te leveren aan de gezondheid van mensen is de zogenoemde Gouden Rijst (*Golden Rice*). In veel ontwikkelingslanden is rijst het voornaamste voedsel. Bij de verwerking van de rijst wordt met name in deze landen de buitenste laag van de rijstkorrels verwijderd om het ranzig worden tijdens de opslag te voorkomen. Het probleem daarbij is dat juist in deze buitenste laag de meeste essentiële voedingsstoffen zitten, waaronder carotenoïden die door het lichaam worden omgezet in vitamine A. Bij het ontbreken van ander voedsel dat vitamine A bevat ontstaat bij de bevolking zo een gebrek aan dit vitamine. De gedachte was nu om in de rijst enkele genen in te brengen die ervoor zorgen dat ook in het binnenste van de korrel  $\beta$ -caroteen (waaruit het lichaam vitamine A kan maken) wordt geproduceerd (Ye *et al.*, 2000; Beyer *et al.*, 2002). Dit bleek relatief eenvoudig om te doen en de kleur van de rijst werd er een beetje gelig door. Dit leverde de naam Gouden Rijst op. Er kwam direct een discussie op gang over het toegeschreven werkzame effect. Zelfs als de nieuwe rijstvariant even makkelijk tot de beschikking stond van de bevolking als de traditionele variant, dan nog zou vanwege de voor de rest gebrekkige voeding van deze mensen het  $\beta$ -caroteen niet voldoende worden opgenomen in het lichaam (o.a. Nestle, 2001). Bovendien wordt het probleem op deze manier indirect bestreden en niet bij de bron aangepakt (namelijk het tekort aan kwalitatief goed voedsel).

Dit alles geeft aan dat de toepassingen van genetische modificatie bij voedselgewassen behoorlijk divers en nuttig maar tevens ook omstreden kunnen zijn. Discussies hierover

zijn dan ook nog steeds gaande.

Een uitgebreid overzicht van alle in Nederland reeds goedgekeurde en nog in behandeling zijnde aanvragen voor het gebruik van GM-gewassen en hun eigenschappen is te vinden in de bijlage.



GM: Kun je dat eten?

# Hoofdstuk 3

## Het produceren van GM-gewassen

### 3.1 Het maken van genconstructen

In verreweg de meeste gevallen van genetische modificatie gaat het om het inbrengen van een of meer (nieuwe) genen in een plant. Er kunnen echter ook andere stukken DNA worden ingebracht die niet coderen voor eiwitten<sup>†</sup> (zie later). In beide gevallen wordt van vrijwel dezelfde soort technieken gebruik gemaakt, maar voor de duidelijkheid wordt er in dit hoofdstuk verder alleen gesproken over ‘het gen’ als het om een in te brengen eigenschap gaat.

Om een plant genetisch te modificeren dient men allereerst te beschikken over het gen dat men wil inbrengen. Dit gen kan uit een andere plant of zelfs uit een heel ander organisme komen.<sup>1</sup> Als men eenmaal het gewenste gen in handen heeft dan kan dit niet direct in een plantencel worden gebracht. Men moet het gen eerst in een stuk ‘drager’-DNA (vector) brengen: een speciaal voor dat doel aangepast plasmide<sup>†</sup>. Het gen moet bovendien worden voorzien van een voor de plantencellen herkenbare ‘start’-sequentie (de promotor<sup>†</sup>) en ‘stop’-sequentie (de terminator<sup>†</sup>), waarmee respectievelijk het begin en einde van de transcriptie<sup>†</sup> van het gen wordt bepaald.

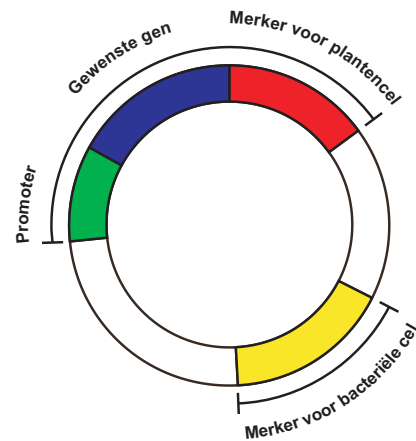
#### Box 1. Specificiteit van promoters

Vaak maakt men in een genconstruct gebruik van een sterke promotor, wat wil zeggen dat het gen dat achter deze promotor ligt in hoge mate wordt afgeschreven. Dit is dan bijvoorbeeld een promotor uit een plantenvirus, zoals CaMV (*Cauliflower Mosaic Virus*). Deze promoters zijn echter niet weefsel-specifiek: ze werken in alle typen cellen waardoor het gen overal in de plant wordt afgeschreven. Dit is niet altijd gewenst, waardoor men op zoek is gegaan naar meer specifieke promoters. Met zulke promoters kan men ervoor zorgen dat een gen slechts in bepaalde weefsels of delen van de plant wordt afgeschreven.

De plasmiden met daarin de genconstructen (het naar de plant over te brengen gen en de eventuele extra sequenties en/of genen) worden eerst in bacteriële cellen gebracht. Deze bacteriën vermenigvuldigen zich vervolgens, waardoor ook de betreffende plasmiden worden vermeerderd. Hierna kan men de plasmiden in grote hoeveelheden isoleren uit de bacteriën. Dit is nodig om voldoende plasmiden in handen te krijgen voor de volgende stappen. Om ervoor te zorgen dat men alleen de bacteriën laat vermenigvuldigen die het juiste genconstruct bezitten, brengt men van tevoren in het plasmide ook nog een gen aan dat codeert voor een bepaalde eigenschap (gewoonlijk een antibioticumresistentie) waarmee de juiste bacteriën kunnen worden geselecteerd. Deze extra eigenschap, een (selectie)merker genoemd, wordt normaal gesproken niet overgedragen op de plant. Het genconstruct kan vervolgens op verschillende manieren worden ingebracht in plantencellen; deze technieken worden hieronder besproken. Om er zeker van te zijn dat het construct uiteindelijk in een plantencel aanwezig is, wordt er nog een tweede merker aangebracht in het construct zelf die ervoor zorgt dat de plantencellen die het construct bevatten, kunnen worden geselecteerd. Deze merker kan een antibioticumresistentie zijn, maar ook een resistentie tegen een bepaald herbicide<sup>†</sup> of een hele andere eigenschap. Deze eigenschap wordt wel overgedragen op de plant. Het is niet altijd nodig om een tweede selectiemerker aan te brengen, omdat in sommige gevallen het in te brengen gen al codeert voor een eigenschap waarop is te selecteren (zoals herbicideresistentie bij Roundup Ready-soja). Figuur 1 toont een schematische weergave van een genconstruct in een plasmide en de stappen die de plas-

<sup>1</sup>Men kan zo’n gen in handen krijgen door het uit het DNA van de ‘donor’ te knippen met zogenoemde restrictie-enzymen<sup>†</sup>, of door het gen met een speciale techniek, PCR<sup>†</sup> genaamd, in grote hoeveelheden te kopiëren vanaf het donor-DNA. Ook is het in sommige gevallen mogelijk om kunstmatig een gen (na) te maken met speciale apparatuur, maar dit is minder gebruikelijk.

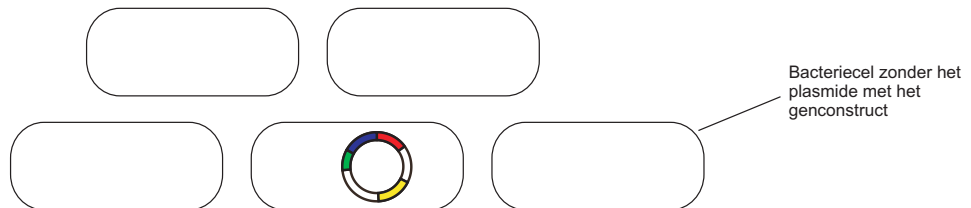
**A**



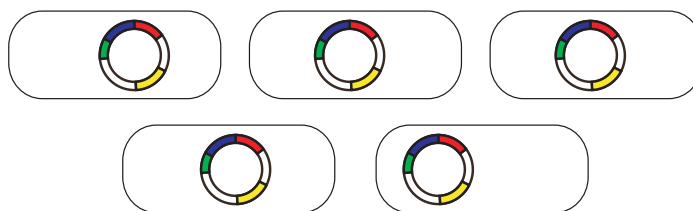
**B**



Plasmiden met genconstruct worden naar culture met speciaal geprepareerde bacteriecellen overgebracht; slechts een klein deel van alle cellen neemt een plasmide op



Cellen worden overgebracht naar groeimedium met het antibioticum waartegen de bacteriële merker resistentie geeft; alleen de cellen die het plasmide met het genconstruct bevatten zullen overleven en zich vermeerderen



De plasmiden met het genconstruct worden uit de bacteriecellen gehaald en zijn klaar om gebruikt te worden voor de genetische modificatie van plantencellen



miden vervolgens ondergaan voordat ze via een van de hierna besproken methoden gebruikt kunnen worden om plantencellen genetisch te modificeren.

## 3.2 Verschillende technieken om DNA in een plantencel te brengen

### 3.2.1 Protoplasttransformaties

Een van de eerste technieken die gebruikt werden voor het inbrengen van DNA in een plantencel is protoplasttransformatie. Hierbij ontdoet men losse plantencellen (meestal uit het blad), die in een oplossing zitten met o.a. zout, van hun celwanden. Er ontstaan dan zogenoemde protoplasten, waaraan de uit de bacteriën geïsoleerde plasmiden met het genconstruct worden toegevoegd. Door een korte, hoge elektrische spanning aan te brengen over de oplossing raken de cellen (protoplasten) tijdelijk lek en kunnen ze het DNA opnemen. Ook andere methoden om de protoplasten te transformeren, dus DNA te laten opnemen, kunnen worden gebruikt. Na de transformatie kunnen de protoplasten zich weer herstellen tot normale cellen en zullen sommige ervan het ingebrachte DNA-construct of een gedeelte daarvan in hun eigen DNA integreren (opnemen). De rest van het ingebrachte DNA wordt afgebroken door de plant. Uit de losse cellen kunnen vervolgens weer complete planten worden opgekweekt; een bijzondere en essentiële eigenschap van plantencellen. Alleen de cellen die het construct bevatten worden geselecteerd (d.m.v. de ingebrachte selectiemerker) en gebruikt voor deze regeneratie<sup>†</sup>, waardoor men planten krijgt die de gewenste eigenschap bevatten. Protoplasttransformatie blijkt echter niet altijd goed toepasbaar te zijn, omdat het opkweken van nieuwe planten uit cellen die uit protoplasten zijn ontstaan niet bij alle soorten lukt. In het bijzonder is het moeilijk om monocotylen<sup>†</sup> zoals grassen, waaronder zeer belangrijke graangewassen vallen, met deze techniek genetisch te modificeren.

### 3.2.2 Particle bombardment

Een techniek die bij alle plantensoorten goed werkt, en dus ook bij monocotylen, is *particle bombardment*. Dit is een robuuste methode om DNA in een plantencel te brengen en deze techniek wordt dan ook vooral toegepast als andere technieken niet werken. Het principe is relatief eenvoudig en letterlijk doeltreffend: men schiet met een speciaal apparaat minuscule metaalbolletjes, waaraan de in te brengen plasmiden zitten vastgehecht, in een stuk plantenweefsel. De buitenste cellen zullen gedood worden door de kracht, maar daaronder liggen cellen die een of meer bolletjes hebben opgenomen zonder dat ze te veel beschadigd zijn. Het DNA laat vervolgens los van de bolletjes en de cellen die het construct bevatten worden geselecteerd en hieruit worden nieuwe planten opgekweekt. Deze techniek is o.a. toegepast bij de al op de markt ingevoerde GM-maïs en -soja.

### 3.2.3 De Agrobacterium-methode

Sommige bacteriesoorten zijn in staat om van nature genetisch materiaal over te dragen op planten. Ze doen dit om de plant eigenschappen te geven die gunstig zijn voor de bacterie. *Agrobacterium tumefaciens* doet dit door een plant op de plaats van een wond te infecteren en vervolgens een speciaal stuk DNA in de plantencellen rond de wond te brengen: het T-DNA. Dit DNA bevat genen die plantenhormonen produceren waardoor de plant een tumor ontwikkelt op de plaats van de infectie. Het T-DNA bevat daarnaast genen die zorgen voor de productie van stoffen die dienen als koolstof- en stikstofbron voor de bacteriën. De tumor, ofwel gal, vormt zo een voedselbron voor de bacteriën. Dit systeem is dus in feite een natuurlijke vorm van genetische modificatie, maar wel zeer lokaal in de plant (rond de plaats van infectie).

Het natuurlijke proces van de DNA-overdracht werkt als volgt. Het T-DNA ligt op een

.....  
**Figuur 1.** (A) Schematische weergave van een plasmide met daarin een op een plantencel over te dragen genconstruct. De promotor, het gen dat de nieuwe eigenschap voor de plant bevat en de merker om getransformeerde plantencellen te selecteren vormen hier tezamen het eigenlijke genconstruct; de rest van het plasmide, met daarop de merker voor het selecteren van bacteriecellen met het juiste plasmide, wordt niet overgedragen. In werkelijkheid heeft elk gen een eigen promotor aan het begin en een terminator aan het eind. (B) De stappen die de plasmiden met het genconstruct ondergaan voordat plantencellen er genetisch mee kunnen worden gemodificeerd.

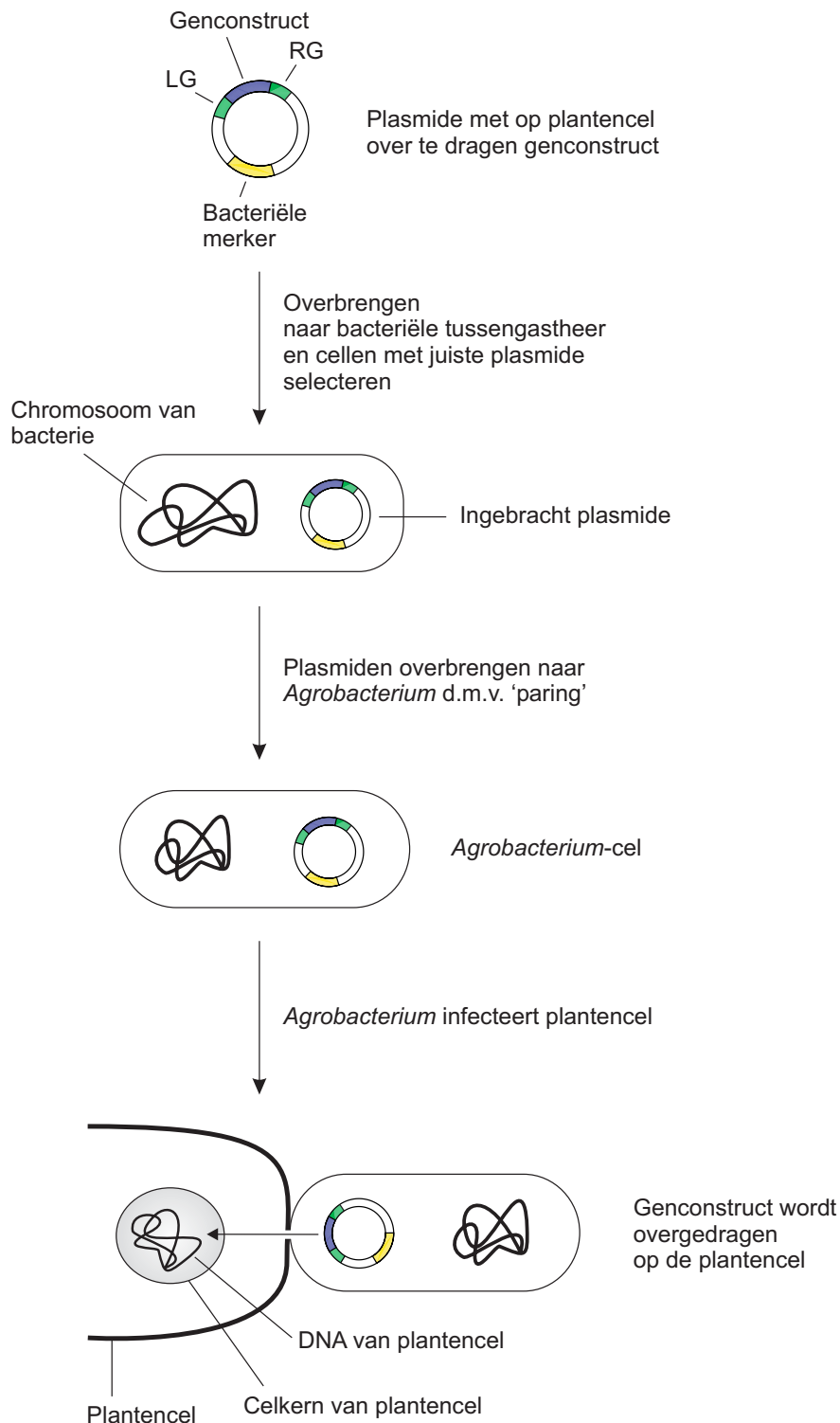
plasmide (het zogenoemde Ti-plasmide), samen met een aantal andere genen die betrokken zijn bij het infectieproces. Na de infectie zal het T-DNA door de bacterie uit het plasmide worden geknipt en via een speciaal transportsysteem worden ingebracht in een plantencel rond de wond. Eenmaal in de plantencel zal het T-DNA worden opgenomen in het planten-DNA. Dit gebeurt op een efficiënte manier, maar wel op een vrijwel willekeurige plaats.

Wanneer men nu het oorspronkelijke T-DNA vervangt door een willekeurig ander stuk DNA, zoals het gewenste genconstruct, dan zal dit ook kunnen worden overgedragen op plantencellen. Als bovendien plantenweefsel dat kunstmatig beschadigd is (zoals schijfjes uit het blad) wordt gebruikt voor de infectie, dan kan men de geïnfecteerde cellen isoleren en onder gecontroleerde omstandigheden opkweken tot nieuwe planten met de gewenste eigenschap. Dit gaat dan dus net zoals bij de hiervoor beschreven methoden. Het hier beschreven proces staat meer gedetailleerd weergegeven in figuur 2.

Het gebruik van *Agrobacterium* is een elegante methode, die echter als nadeel heeft dat ze voornamelijk bij dicotyle<sup>†</sup> planten werkt en onvoldoende bij monocotylen zoals graangewassen. Hoewel deze problemen steeds meer worden overwonnen, geeft men bij graangewassen nog steeds de voorkeur aan *particle bombardment*.

### 3.3 De integratie van een genconstruct in het planten-DNA

Bij alle hierboven besproken technieken integreert het genconstruct op een (vrijwel) willekeurige plaats in het planten-DNA. Dit komt doordat er voor hogere planten, zoals landbouwgewassen, nog geen geschikte technieken bestaan om DNA op een specifieke plaats te laten integreren. Bij lagere organismen (b.v. bacteriën en schimmels) wordt hiervoor gebruik gemaakt van een techniek die homologe recombinatie wordt genoemd. Hierbij kan men een DNA-fragment laten integreren op een welbepaalde plaats in het DNA van het organisme door een stuk van het eigen DNA te vervangen door het nieuwe DNA. Bij hogere organismen werkt dit nog niet goed, maar men is wel bezig om deze techniek toepasbaar te maken op deze organismen (Puchta, 2003).



**Figuur 2.** Schematische en gesimplificeerde weergave van het proces waarbij een kunstmatig genconstruct op een plantencel wordt overgedragen via *Agrobacterium tumefaciens*. Het plasmide bevat het genconstruct tussen de linker grens (LG) en de rechter grens (RG) van het oorspronkelijke T-DNA. Het plasmide wordt eerst in een tussengastheer (meestal *Escherichia coli*) gebracht waarna selectie van cellen die het plasmide met het genconstruct bevatten, plaatsvindt. Deze cellen laat men vervolgens 'paren' met *Agrobacterium* waarbij het plasmide op deze bacteriën wordt overgedragen. De *Agrobacterium*-cellen infecteren vervolgens verwonde plantencellen en dragen het genconstruct tussen LG en RG over op de plantencel, waar het integreert in het DNA.

GM: Kun je dat eten?

# Hoofdstuk 4

## GM op de voedselmarkt

### 4.1 GM bij micro-organismen en dieren

Ook al zijn alleen GM-planten nog toegestaan voor consumptie, GM-micro-organismen (bacteriën, schimmels) worden wel degelijk gebruikt in de voedingsindustrie. Ze worden echter alleen nog gebruikt voor het produceren van eindproducten die geëxtraheerd en gezuiverd worden, en worden dus niet in hun geheel geconsumeerd zoals bij GM-planten. Het voordeel van micro-organismen is dat ze relatief makkelijk te kweken en te transformeren zijn. Doordat ze bovendien op grote schaal gekweekt kunnen worden kan men snel en relatief eenvoudig grote hoeveelheden van het gewenste product in handen krijgen. Een bekend voorbeeld waarbij micro-organismen gebruikt kunnen worden is bij de productie van chymosine. Dit enzym is nodig bij de bereiding van kaas. Vroeger kon men dit alleen uit de magen van nuchtere kalveren halen, wat problemen opleverde voor vegetariërs. Tegenwoordig kan men ook gebruik maken van chymosine dat geproduceerd wordt door de gist *Kluyveromyces lactis*, die d.m.v. genetische modificatie een kopie van het koeien-gen heeft gekregen dat codeert voor dit enzym. De structuur is gelijk aan die van de dierlijke variant uit de kalveren. Voor vegetariërs is dit een goede oplossing, maar met het oog op de export en 'het natuurlijke imago van zuivel' wordt het gebruik van het enzym uit GM-gist in Nederland grotendeels vermeden (Rodenburg *et al.*, 2004).

Genetisch gemodificeerde dieren worden nog niet gebruikt in de voedingsindustrie, maar men is er wel mee bezig. Zo is men er bijvoorbeeld in geslaagd om bij zalmen een extra kopie van het gen in te brengen dat codeert voor groeihormoon. Hierdoor gaan ze gedurende het hele jaar dit hormoon produceren in plaats van alleen in warme perioden, waardoor ze sneller en langer doorgroeien en dus eerder klaar zijn voor de markt (Hew *et al.*, 1995). Er is nog geen toestemming gegeven voor het kweken van deze zalm, voornamelijk vanwege de onbekende risico's die een eventuele ontsnapping naar het wild met zich meebrengt, maar men gaat ervan uit dat goedkeuring in de VS binnen enkele jaren zal plaatsvinden.

### 4.2 GM-gewassen: wat wordt er precies geconsumeerd?

(GM-)gewassen die gekweekt worden om (deels) gebruikt te worden voor de voedselmarkt, kunnen hiervoor in principe op twee manieren worden benut. Het complete gewas of delen hiervan worden gebruikt voor consumptie, zoals bij rijst en tomaten, of er worden een of meer bestanddelen uit gehaald die tot eindproduct of als ingrediënt voor andere producten verwerkt worden (suikers, olie, vetten, zetmeel), zoals bij soja en maïs vaak gebeurt.

In het eerste geval, dus wanneer complete plantendelen worden geconsumeerd, krijgt men naast het complexe mengsel van alle stoffen die van nature al in de plantencellen aanwezig zijn, ook de aanwezige producten en eventuele (onbedoelde) bijproducten binnen die tengevolge van de genetische modificatie door de plant zijn geproduceerd (zie hoofdstuk 5). Dit is wel enigszins afhankelijk van het ingebrachte genconstruct (zie hoofdstuk 3 en Box 1); wanneer een ingebracht gen alleen in een weefsel van de plant tot expressie komt dat niet wordt geconsumeerd, dan zal het betreffende genproduct ook niet worden geconsumeerd.

In het tweede geval worden alleen de geëxtraheerde en gezuiverde eindproducten geconsumeerd, die al dan niet door de genetische modificatie zijn veranderd. Hierbij weet men dus precies welke stof er wordt geconsumeerd en wat er eventueel veranderd is aan de chemische structuur, omdat het hierbij slechts om één of enkele (bekende) stoffen gaat en niet om een complex mengsel (zoals in het eerste geval). In principe krijgt men op die manier dus niet de eventuele bijproducten uit de plant binnen die door de genetische modificatie kunnen zijn ontstaan, mits de eindproducten goed gezuiverd worden. Soms is de genetische modificatie erop gericht om de eigenschappen van het eindproduct te veranderen, zoals bij een GM-variant van koolzaad die olie met een hogere concentratie van een bepaald vetzuur (lauraat) bevat. Hierbij wordt juist dit eindproduct (de koolzaadolie) verwerkt in bepaalde voedingsmiddelen vanwege de verbeterde eigenschappen. Er kan binnen



GM: Kun je dat eten?

deze categorie dus nog een verder onderscheid worden gemaakt, en wel tussen (1) eindproducten die uit zichzelf al in de betreffende plant worden geproduceerd, maar door de genetische modificatie in hogere concentratie aanwezig zijn, (2) eindproducten die van nature in andere planten of zelfs in andere organismen voorkomen en waarvan de genen die uiteindelijk zorgen voor de productie ervan vervolgens zijn ingebracht in de betreffende plant, en (3) genetische modificaties van de plant die zorgen voor de productie van een geheel nieuw, 'onnatuurlijk' eindproduct (waaronder ook een chemische wijziging van een van nature geproduceerd product valt).

# Hoofdstuk 5

## De mogelijke schadelijkheid van GM-voedsel

### 5.1 Op welke manieren kan een GM-gewas schadelijk zijn voor de gezondheid?

Gesteld dat een GM-gewas een mogelijk schadelijk effect heeft op de gezondheid, dan hangt deze schadelijkheid in de eerste plaats af van of, hoe en hoe vaak men in aanraking komt met het GM-gewas. Tijdens de productie en verwerking ervan komt men vaak via de huid in contact met de buitenkant of zelfs de inwendige substantie van het gewas, en kan men vezels of stuifmeel via de luchtwegen binnenkrijgen. Aan deze potentiële risico's worden voornamelijk de boeren en medewerkers van het verwerkingsbedrijf blootgesteld, maar in zekere mate ook de mensen die in de directe omgeving van zo'n bedrijf wonen (via verwaaiing van stof en stuifmeel). Als het gewas eenmaal verwerkt is tot voedsel kan men vervolgens via de consumptie van delen of componenten ervan ermee in contact komen. Hierbij gaat het afhankelijk van het soort product over het algemeen om een zeer grote groep van consumenten en kunnen de eventuele schadelijke gevolgen dus het grootst zijn. Consumenten kunnen ook indirect met GM-gewassen in aanraking komen door het consumeren van vlees of andere producten van dieren die GM-gewassen of ingrediënten daarvan hebben gegeten. Eventuele schadelijke stoffen kunnen zich immers in het dier hebben opgehoopt. In dit rapport wordt voornamelijk ingegaan op de mogelijke gevolgen van direct contact met GM-voedsel, d.w.z. via consumptie van plantendelen of componenten hiervan.

Consumptie van een GM-gewas kan theoretisch door verschillende oorzaken schadelijk zijn voor de gezondheid. Dit heeft o.a. te maken met de gebruikte methode en de gebruikte genen en genconstructen bij de genetische modificatie: (1) het product (gewoonlijk een eiwit) van het ingebrachte gen (of genen) is direct schadelijk doordat het een allergeen<sup>†</sup> is of omdat het toxisch is, (2) het genproduct (of -producten) interfereert met de biochemische reacties in de cel en zorgt op die manier mogelijk voor een indirect negatief effect, (3) de integratie van het genconstruct in het DNA van de plant is op een verkeerde manier of op een verkeerde plaats gebeurd (bijvoorbeeld in een belangrijk gen), waardoor de normale genexpressie<sup>†</sup> en genregulatie<sup>†</sup> van plantengenen verstoord kunnen raken, en (4) het ingebrachte stuk DNA is zelf in potentie schadelijk. Deze punten worden hieronder een voor een uitgewerkt, waarbij de eventueel te verwachten problemen met feitelijke gegevens zullen worden onderbouwd of met vermoedens en speculaties zullen worden ondersteund.

#### 5.1.1 De toxiciteit/allergeniciteit van het genproduct

Voedselallergie is een belangrijk probleem dat voorkomt bij naar schatting zo'n 1-2% van de volwassenen en 5-8% van de kinderen, maar de werkelijke waarden liggen waarschijnlijk hoger (Crevel, 2002). Bekende voorbeelden zijn de pinda- en koemelkallergie. De veroorzakers van de allergische reacties zijn normaal gesproken eiwitten die van nature in het voedsel voorkomen. Gespecialiseerde antilichamen<sup>†</sup> van het immuunsysteem, de IgE-antilichamen, herkennen bij gevoelige (gesensibiliseerde) personen bepaalde structuren of aminozuurvolgorden<sup>†</sup> van de eiwitten uit het voedsel waar de persoon een allergie voor heeft, en binden zich hieraan. Dit veroorzaakt een reactie van het lichaam die leidt tot de bijbehorende allergieverschijnselen, die kunnen variëren van jeuk en prikkelingen in de mond tot een hyperactivering van het gehele immuunsysteem, wat bij een heftige reactie zelfs kan leiden tot de dood.

Wanneer een vreemd stuk DNA wordt ingebracht in een gewas, bestaat de mogelijkheid dat dit codeert voor een potentieel allergeen eiwit. Zo kan een gewas dat bij consumptie eerst niet tot allergische reacties leidde, na genetische modificatie toch allergene eiwitten bevatten. Dit kan bijvoorbeeld gebeuren doordat het ingebrachte gen uit een organisme komt waarvoor bij sommige mensen een allergie bestaat, waardoor dit gen mogelijk voor een allergeen uit dit organisme codeert. Dat dit inderdaad mogelijk is werd duidelijk uit de inmiddels bekende studie van Nordlee *et al.* (1996), waarin werd aangetoond dat een bepaald eiwit van de paranoot, dat na GM in soja werd geproduceerd om de voedingswaarde te verhogen, ervoor zorgde dat deze transgene soja bij proefpersonen tot allergie-

sche reacties leidde. Door de uitvoering en publicatie van deze studie is voorkomen dat deze soja op de markt kwam.

Ook kan een compleet nieuw eiwit onverwacht een allergeen blijken te zijn. Dit laatste hoeft niet direct tot uiting te komen na de eerste consumptie, omdat blootstelling aan een eiwit soms pas na langere tijd kan leiden tot een allergische reactie. Het immuunsysteem heeft dan tijd nodig om reactief te worden tegen het allergeen. Dit wordt sensibilisatie genoemd (Lack, 2002). En zelfs als een bestaand eiwit niet als allergeen bekend staat, kan het dat in een nieuwe 'gastheer' (het GM-gewas) toch worden. Soms spelen groepen van suikermoleculen die aan een eiwit worden gekoppeld tijdens het proces dat glycosylatie wordt genoemd een rol bij de herkenning ervan door het immuunsysteem, en deze glycosylatie van eiwitten kan per organisme verschillen (b.v. Wilson, 2002). Een eiwit dat qua aminozuurvolgorde en 3D-structuur overeenkomt met een als niet-allergeen bekendstaand eiwit kan dan mogelijk toch ineens een allergeen blijken te zijn na productie in het GM-gewas. Hoe groot de invloed van deze suikermoleculen op de herkenning door het immuunsysteem precies is, is nog niet duidelijk.

Het door het ingebrachte gen gecodeerde eiwit kan ook toxisch zijn. Dit kan doordat het uit zichzelf al toxisch is, maar het is ook theoretisch mogelijk dat het pas toxisch wordt in de nieuwe gastheer, bijvoorbeeld als het eiwit na de translatie door dit GM-gewas verkeerd wordt bewerkt.

#### 5.1.2 *Het effect van het genproduct op het celmetabolisme*

Het product van het ingebrachte gen (zowel eiwit als mRNA<sup>†</sup>) zou – bedoeld of onbedoeld – op verschillende manieren een mogelijke invloed kunnen hebben op de expressie- en regulatiemechanismen en andere biochemische reacties in de cellen (o.a. Cockburn, 2002; Conner en Jacobs, 2000). Zo kan het product er mogelijk voor zorgen dat de expressie van andere eiwitten geremd of zelfs stilgelegd wordt. In het geval dat het om een nieuw eiwit gaat kan dit bijvoorbeeld interacties aangaan met regulerende eiwitten of andere factoren. Voor mRNA is al aangetoond dat dit een effect kan hebben op de regulatie van genexpressie en hier wordt zelfs bewust gebruik van gemaakt bij o.a. genetische modificatie (zie Box 2). De genexpressie kan daarnaast ook juist worden verhoogd door interacties van het nieuw ingebrachte eiwit met andere eiwitten/factoren. In alle genoemde gevallen verandert er iets aan het metabolisme in de cel en afhankelijk van de omvang van deze verandering(en) en de reactie van de cel kunnen er nieuwe producten in de cel worden gevormd of bestaande producten in meer of mindere mate worden geproduceerd. Hierbij kunnen ook (onbekende) toxische stoffen zitten, aangezien veel planten in staat zijn om ter verdediging of om andere redenen toxinen (zoals alkaloiden) te produceren. Andere mogelijke negatieve effecten zijn een vermindering in de productie van bepaalde gezonde voedingsstoffen, zoals vitaminen, doordat de productie hiervan geremd wordt, of een toename van ongezonde stoffen (anti-nutriënten) zoals trypsine- en andere remmers van spijsverteringsenzymen. Zie ook 5.1.3.

In het geval van RNA-interferentie (RNAi; zie Box 2) is er bovendien sprake van een potentieel ander ongunstig effect. Doordat dit verschijnsel bij planten van nature waarschijnlijk een reactie is op het binnendringen van 'vreemd' DNA, zoals in het geval van een virusinfectie (b.v. Wasi, 2003), zouden er verdedigingsmechanismen van de plant in werking kunnen worden gezet. Dit zou ook weer een productie van toxische stoffen tot gevolg kunnen hebben, of een ontregeling van het normale metabolisme. Ook is het mogelijk dat ingebrachte *antisense*-genen of stukken van (*anti*)*sense*-genen (zie Box 2) toch gedeeltelijk tot expressie komen en zo een genproduct produceren dat schadelijk zou kunnen zijn. Bovendien is onlangs gebleken dat RNAi niet zo specifiek is als werd gedacht. Naast het gen dat men hiermee wil uitschakelen, kunnen ook genen waarvan de sequenties enigszins lijken op die van het bedoelde gen worden uitgeschakeld (Jackson *et al.*, 2003). Dit mechanisme is onvoorspelbaar en ook hiervan kan het gevolg mogelijk zijn dat het metabolisme van de plant (ernstig) verstoord raakt.

#### 5.1.3 *De gevolgen van willekeurige integratie van een genconstruct*

De integratie van een genconstruct gebeurt met de huidige methoden op willekeurige plekken in het DNA van de te modifieren cel (zie hoofdstuk 3). Dit betekent dat deze integratie ook middenin een bestaand gen of een regulerende sequentie (zoals een promotor, waar de transcriptie van een gen begint, een *enhancer*, die de transcriptie (mede) kan reguleren, of een terminator, waar de transcriptie eindigt) kan plaatsvinden. In zo'n geval kan

## Box 2. Het beïnvloeden van genexpressie m.b.v. RNA

### *Genen uitschakelen d.m.v. antisense*

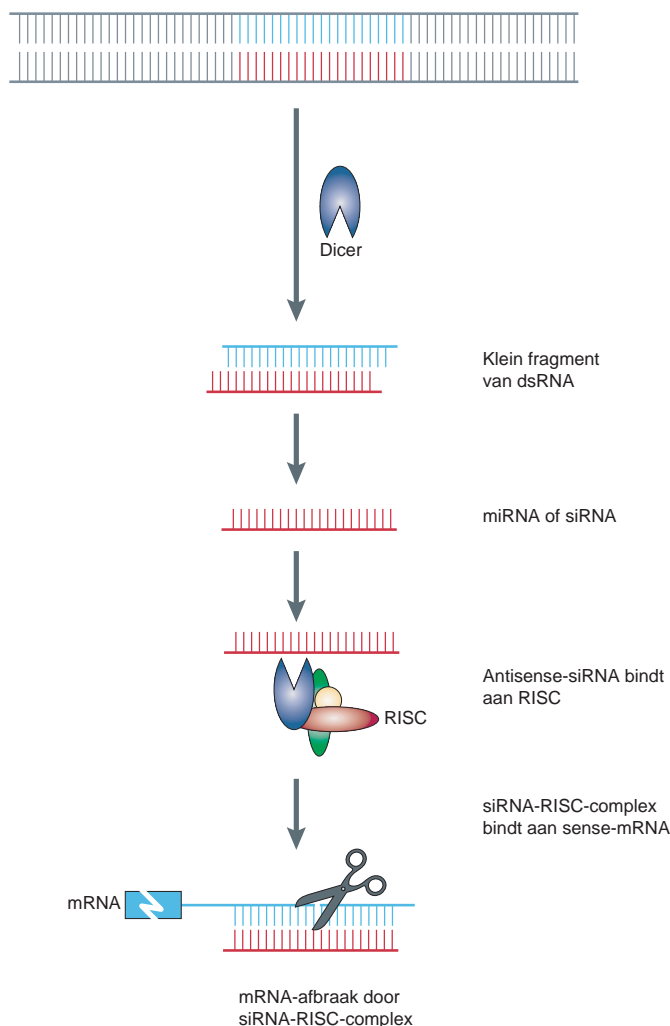
Boodschapper-RNA (mRNA) is normaal gesproken een enkelstrengs molecuul. Dit is nodig om het transport-RNA (tRNA) te laten binden, zodat er een eiwit gevormd kan worden (de translatie<sup>†</sup>). Als een mRNA-molecuul dubbelstrengs gemaakt wordt dan blokkeert dit de binding van tRNA-moleculen en kan het mRNA dus niet meer worden vertaald in eiwit. Hiervan heeft men in het verleden gebruik gemaakt bij o.a. de genetische modificatie van een aantal gewassen, waaronder de al eerder genoemde Flavr Savr<sup>TM</sup>-tomaat. Men produceert daarbij eerst een stuk DNA dat precies de tegenovergestelde basenvolgorde (sequentie) heeft als het gen dat men wil uitschakelen. Dit stuk DNA brengt men op de gebruikelijke manier (zie hoofdstuk 3) in de plantencel, wat resulteert in de productie van mRNA (de *antisense*-streng) dat complementair is aan het normale mRNA (de *sense*-streng). Beide mRNA's binden daardoor aan elkaar en vormen een dubbelstrengs RNA-molecuul dat niet meer kan worden vertaald in eiwit, wat resulteert in een zeer sterke reductie van de productie van dit eiwit. Deze techniek wordt *antisense* genoemd, vanwege de productie van *antisense*-mRNA-strengen.

### *RNA-interferentie (RNAi)*

RNAi is een vorm van *Post Transcriptional Gene Silencing* (PTGS), hetgeen betekent dat er regulatie van genexpressie plaatsvindt na de transcriptie. Onder deze term vallen meerdere mechanismen, waaronder in principe ook *antisense*, maar hiervoor wordt deze term niet gebruikt (mogelijk om verwarring te voorkomen). RNAi is een moderne techniek die enorm in opkomst is, ook bij de genetische modificatie van gewassen. Onlangs is men erin geslaagd om een koffieplant m.b.v. RNAi zo te modificeren dat het cafeïnegehalte tot 70% daalde, waardoor de uit de koffiebonen van deze plant geproduceerde koffie niet meer chemisch hoeft te worden ontdaan van cafeïne (Ogita *et al.*, 2003). Het principe van RNAi is dat een dubbelstrengs mRNA-molecuul (dsRNA) dat in de cel terechtkomt wordt afgebroken tot kleinere fragmenten, waarbij kleine stukjes enkelstrengs *antisense*-mRNA (het siRNA en het miRNA) ontstaan die er via een speciaal enzymcomplex (RISC) voor zorgen dat het normale (*sense*-) mRNA van een gen wordt afgebroken (Wasi, 2003). Hierdoor kan het betreffende mRNA niet meer worden vertaald in eiwit. In figuur 3 staat dit mechanisme gedetailleerd beschreven. Het blijkt mogelijk te zijn om het mechanisme van het onderdrukken van de expressie van een gen via RNAi te vereenvoudigen. Het is niet nodig om een compleet dubbelstrengs mRNA-molecuul in een cel te brengen, maar het tot expressie laten komen van de kleine enkelstrengs *antisense*-mRNA-moleculen (siRNA en miRNA) is voldoende om het enzymcomplex RISC te activeren. Dit is gedaan in het experiment met de koffieplant.

het betreffende plantengen niet (goed) meer worden afgeschreven, waardoor er genproducten wegvallen die mogelijk een belangrijke rol in het metabolisme vervullen. Dit kan, zoals ook beschreven in sectie 5.1.2, tot gevolg hebben dat er (meer) toxische stoffen worden geproduceerd of dat nuttige stoffen niet of in verlaagde hoeveelheid worden aangemaakt. Bovendien kan het voorkomen dat een gen dat normaal gesproken niet (meer) tot expressie komt, door de integratie van het nieuwe DNA in bijvoorbeeld een regulerende sequentie toch weer wordt afgeschreven. Ook dit kan zorgen voor een negatief effect op het metabolisme of de productie van een schadelijke stof. Er zijn voorbeelden van studies waaruit bleek dat de integratie van een nieuw gen heeft gezorgd voor ongewilde en soms ook negatieve neveneffecten (b.v. Hashimoto *et al.*, 1999).

Een ander mogelijk probleem bij het inbrengen van nieuw DNA in een cel is de stabiliteit van zowel het genconstruct zelf als de integratie ervan in het DNA van de plant. Er is nog maar weinig bekend over hoe de integratie van een stuk DNA in het doel-DNA precies verloopt. Bovendien bestaan hierbij mogelijk verschillen tussen de gebruikte transformatiemethoden. In het geval van *particle bombardment* is aangetoond dat integratie gepaard kan gaan met het optreden van een her-rangschikking van het DNA rond de plaats van de integratie (o.a. Pawlowski en Somers, 1998). Hierbij worden stukken planten-DNA afgewisseld met fragmenten van het nieuw ingebrachte DNA. Iets dergelijks is vervolgens ook aangetoond voor de al jaren op de markt ingevoerde Roundup Ready-soja van Monsanto (Monsanto, 2000). Na een gedetailleerde karakterisering van het ingebrachte stuk DNA zelf (het *insert*<sup>†</sup>) en het DNA rond de plaats van integratie, bleek bovendien dat er zich aan het eind van het *insert* een onbekend stuk DNA bevond dat nooit eerder was beschreven door Monsanto, en dat er enkele her-rangschikkingen in het planten-DNA hadden plaatsgevonden tijdens de integratie (Windels *et al.*, 2001). In Box 3 staat deze kwestie in meer detail uitgewerkt. Nadat integratie eenmaal heeft plaatsgevonden is het nog de vraag hoe stabiel deze integratie is over meerdere generaties. De mogelijkheid is aanwezig dat het inge-



**Figuur 3.** Het principe van RNA-interferentie (RNAi). Een dubbelstrengs mRNA-molecuul (dsRNA) dat in een cel terechtkomt wordt door het enzym DICER afgebroken tot kleinere fragmenten, waarbij kleine stukjes enkelstrengs *antisense*-mRNA ontstaan (siRNA en miRNA). Een speciaal enzymcomplex (RISC) bindt een siRNA-fragment, waardoor het gehele complex vervolgens bindt aan het complementaire (*sense*-)mRNA. Dit mRNA wordt daarna afgebroken. Hierdoor kan het betreffende mRNA niet meer worden vertaald in eiwit (Wasi, 2003).

brachte DNA na verloop van tijd uit zichzelf of via een onbekend mechanisme weer uit het DNA van de plant springt, waardoor dit ingebrachte DNA verloren gaat of op een geheel andere plek opnieuw integreert in het planten-DNA. De gevolgen hiervan zijn afhankelijk van de eigenschap(en) waarvoor het ingebrachte DNA codeert.

#### 5.1.4 De schadelijkheid van DNA

DNA is op zichzelf niet schadelijk bij consumptie, aangezien we met ons voedsel van zowel dierlijke als plantaardige oorsprong dagelijks een relatief grote hoeveelheid binnenkrijgen zonder daar problemen van te ondervinden. Een nieuw stuk DNA dat in het voedsel is ingebracht via genetische modificatie is daarom niet om die reden schadelijk. De eventuele schadelijkheid zit in de manier waarop DNA-constructen worden gemaakt en gebruikt.

Wanneer men een DNA-construct in een plantencel wil brengen dan wil men graag zeker weten dat het betreffende construct ook daadwerkelijk in het DNA van de plantencel integreert. Om dit te controleren voegt men aan het DNA-construct in veel gevallen ook een gen toe dat codeert voor een eigenschap waarop eenvoudig is te selecteren, zoals antibioticumresistentie (zie ook hoofdstuk 3). De cellen die resistent zijn bezitten dan tevens de



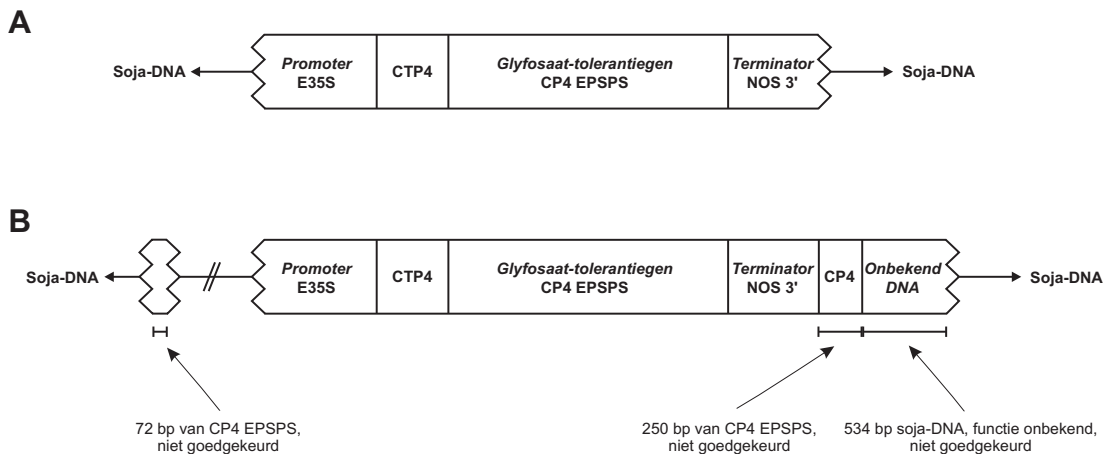
### Box 3. Monsanto en de kwestie van de Roundup Ready-soja (lijn 40-3-2)

De Roundup Ready- (RR-)soja van het bedrijf Monsanto, lijn 40-3-2, werd in 1996 officieel ingevoerd op de commerciële markt. De soja bevat een gen dat codeert voor het enzym CP4 EPSPS uit de bacterie *Agrobacterium sp.*, stam CP4. Dit is een variant van het enzym EPSPS (5-enolpyruvylshikimaat-3-fosfaatsynthase) dat van nature in de plant aanwezig is en essentieel is voor de synthese van de aminozuren fenylalanine, tyrosine en tryptofaan. Het enzym van de plant zelf is gevoelig voor het onkruidbestrijdingsmiddel glyfosaat (Roundup), maar de bacteriële variant niet. Het DNA-fragment zoals dat in eerste instantie verondersteld werd te integreren in het planten-DNA bestond uit het gen voor dit enzym in combinatie met de sterke E35S-promoter van het *Cauliflower Mosaic Virus*, de NOS-terminator uit *A. tumefaciens* en een sequentie voor een signaalpeptide (CTP4) dat ervoor zorgt dat het enzym in de chloroplast terechtkomt alwaar het zijn werking uitoefent (figuur 4a). Hierop is de goedkeuring door de betreffende commissies gebaseerd. In mei van het jaar 2000 werd echter duidelijk dat er extra fragmenten van het ingebrachte DNA aanwezig waren die niet eerder waren beschreven door Monsanto. Het bedrijf bracht een rapport uit waarin deze informatie werd gepresenteerd en toegelicht (Monsanto Company, 2000). Het ging om een fragment van 72 basenparen (bp) en een fragment van 250 bp van het enzym CP4 EPSPS, aan weerszijden van het *insert* (figuur 4b). Volgens hetzelfde rapport zou zijn gebleken dat deze extra fragmenten niet zouden worden afgeschreven en dat de fragmenten al aanwezig waren in de sojajijnen waarmee de veiligheidstests (zie hoofdstuk 6) zijn uitgevoerd. Een nieuwe en onafhankelijke studie van Windels *et al.* (2001), die gedetailleerder werd uitgevoerd dan eerder door Monsanto, heeft aan het licht gebracht dat er nog een stuk DNA aanwezig is dat niet eerder is beschreven. Dit is een fragment van 534 bp dat zich direct achter de NOS-terminator bevindt en waarvan de functie onbekend is. Bovendien heeft er aan deze kant van het *insert* een her-rangschikking of een grote deletie (het verdwijnen van een stuk DNA) plaatsgevonden. Volgens Monsanto bestaat het onbekende fragment van 534 bp uit planten-DNA, maar ze gaan in hun rapporten nauwelijks in op het feit dat er mogelijk een groot stuk DNA is verdwenen door de integratie van het nieuwe DNA (Monsanto Company, 2002). Uit hun eigen onderzoek blijkt verder dat de transcriptie van het geïntegreerde DNA door de NOS-terminator heen gaat tot in het eigen DNA van de plant. Dit zou echter slechts op kleine schaal plaatsvinden in vergelijking tot de normale transcriptie en er zou geen ander eiwit dan het bedoelde door worden geproduceerd. Daarnaast zou ook dit geen invloed gehad hebben op de uitkomst van de al eerder uitgevoerde veiligheidstests. De conclusie van Monsanto, die tevens werd overgenomen door de Britse adviescommissie ACNFP, luidt daarom dat er niets veranderd is aan de oorspronkelijke evaluatie. Het toont echter in elk geval aan dat er wel degelijk sprake kan zijn van potentieel aanzienlijke, onverwachte bijeffecten tijdens het proces van genetische modificatie, die niet direct worden opgemerkt. De kwestie staat uitgebreid beschreven op <http://www.foodstandards.gov.uk/science/ouradvisors/novelfood/assess/assess-uk/60500/> (de pagina van de Britse 'Food Standards Agency') en [http://archive.greenpeace.org/geneng/highlights/gmo/Monsanto\\_DNA\\_MP.htm](http://archive.greenpeace.org/geneng/highlights/gmo/Monsanto_DNA_MP.htm) (een site van de milieu-organisatie Greenpeace).

gewenste eigenschap. Maar het probleem hierbij is dat deze antibioticumresistentiegenen terecht zouden kunnen komen in de bacteriën die in ons spijsverteringsstelsel zitten of in het milieu waarin onze ontlasting terechtkomt. Bacteriën zijn soms namelijk in staat om stukken DNA uit hun omgeving op te nemen en in hun eigen DNA te integreren. Omdat veel antibiotica belangrijke middelen zijn tegen bacteriële infecties is het gevaarlijk als bacteriën op deze manier resistent zouden kunnen worden. Resistentiegenen kunnen zich namelijk zeer snel verspreiden onder bacteriën, zelfs tussen verschillende soorten, waardoor deze genen via relatief onschuldige bacteriën uiteindelijk overgedragen zouden kunnen worden op pathogene (ziekteverwekkende) bacteriën.

#### 5.1.5 Bijeffecten van traditionele veredeling

Ook bij traditionele veredeling kan er sprake zijn van het optreden van bepaalde (onverwachte) bijeffecten. Zo zijn er bij kruisingen tussen verschillende aardappellrassen nieuwe rassen ontstaan die een te hoog gehalte aan giftige alkaloiden produceren (Hodgson, 2001). Hierbij is moeilijk te achterhalen wat precies de oorzaak is, maar het lijkt waarschijnlijk dat het te maken heeft met een nieuwe verdeling of combinatie van bestaande genen. Omdat de aardappelplant al van nature alkaloiden produceert in met name de groene delen, zijn deze genen dus al aanwezig en kunnen ze door kruisingen als het ware ontregeld worden. Hierdoor kan het gebeuren dat ook in de eetbare knollen een te hoog alkaloidengehalte ontstaat. Vaak komen zulke effecten toevallig aan het licht, soms zelfs pas nadat de



**Figuur 4.** Schema van de DNA-inserts van de Roundup Ready-soja van Monsanto. (A) Het insert zoals dat oorspronkelijk door Monsanto werd beschreven en waarop de goedkeuring is gebaseerd. (B) Het insert zoals dat er, na later onderzoek, in werkelijkheid uit blijkt te zien. Er zijn twee extra DNA-fragmenten aanwezig aan weerszijden van het originele insert: een los, 72 bp lang fragment van het CP4 EPSPS-gen en een fragment van 250 bp van CP4 EPSPS dat aan het insert vastzit. Aan dit laatste fragment zit bovendien nog een stuk DNA vast van 534 bp met een onbekende functie.

Afkortingen: bp = basenparen, geeft de lengte van een DNA-fragment aan; E35S = promotor van het *Cauliflower Mosaic Virus*, het 'start'-signaal voor de transcriptie; CTP4 = signaalpeptide voor import van het enzym CP4 EPSPS in de chloroplast; CP4 EPSPS = het gen dat voor het enzym codeert dat tolerantie geeft tegen het herbicide glyfosaat; NOS = een terminator, het 'stop'-signaal voor de transcriptie.

producten al op de markt zijn gebracht. Maar in dit geval zou men rekening kunnen houden met deze effecten en kunnen testen op het gehalte aan alkaloiden voordat een aardappelvariant op de voedselmarkt komt. In het geval van de vaak onverwachte bijeffecten die bij genetische modificatie zouden kunnen optreden is dit veel moeilijker (zie ook hoofdstuk 6).

Naast kruisingen van bestaande plantensoorten wordt er al jarenlang gebruik gemaakt van andere veredelingsmethoden om planten in handen te krijgen met veranderde, gewenste eigenschappen. Men creëert bijvoorbeeld kunstmatig en willekeurig mutaties in het DNA van plantencellen door middel van bestraling (meestal ultraviolet) of via chemische weg (met zogenoemde mutagene stoffen, stoffen die mutaties veroorzaken). De planten die uit deze cellen worden opgekweekt, worden vervolgens afzonderlijk beoordeeld op het bezit van nieuwe, gunstige eigenschappen die voortkomen uit deze mutaties. Ook andere methoden waarbij veranderingen op DNA-niveau kunstmatig worden geïnduceerd, worden gebruikt. Omdat deze methoden nogal grof en zeer aspecifiek zijn en er vrijwel altijd meerdere mutaties in het DNA (tegelijk) ontstaan, weet men nooit precies welke en hoeveel veranderingen er zijn opgetreden. Het is bijvoorbeeld mogelijk dat er mutaties optreden in genen die niet veranderd mogen worden omdat er anders ontregelingen plaatsvinden in het metabolisme van de plant. Dit zou o.a. kunnen leiden tot (een verhoging van) de productie van giftige stoffen, zoals alkaloiden, of juist tot het uitschakelen of verminderen van de productie van nuttige stoffen. Ook kunnen er door onbedoelde mutaties mogelijk veranderingen in eiwitten ontstaan die wellicht niet direct tot uiting komen in het metabolisme van de plant zelf, maar wel wanneer deze eiwitten worden geconsumeerd. Te denken valt dan bijvoorbeeld aan allergische reacties. Deze effecten zijn dus tot op zekere hoogte vergelijkbaar met de effecten die zouden kunnen optreden bij genetische modificatie. Toch zijn deze nieuwe veredelingsmethoden algemeen geaccepteerd en wordt het uit dit soort gewassen verkregen voedsel nauwelijks getest op nadelige bijeffecten. Dit is dus waarschijnlijk onterecht, want in het licht van potentiële schadelijkheid wordt de grens tussen deze vormen van veredeling en GM zo wel erg onduidelijk. Dat deze vormen van veredeling toch algemeen geaccepteerd zijn ligt waarschijnlijk voor het grootste deel aan de onwetendheid van de consument met betrekking tot de gebruikte methoden en hun potentieel nadelige effecten.

# Hoofdstuk 6

## Het testen van GM-voedsel

### 6.1 De veiligheidsevaluatie van GM-voedsel

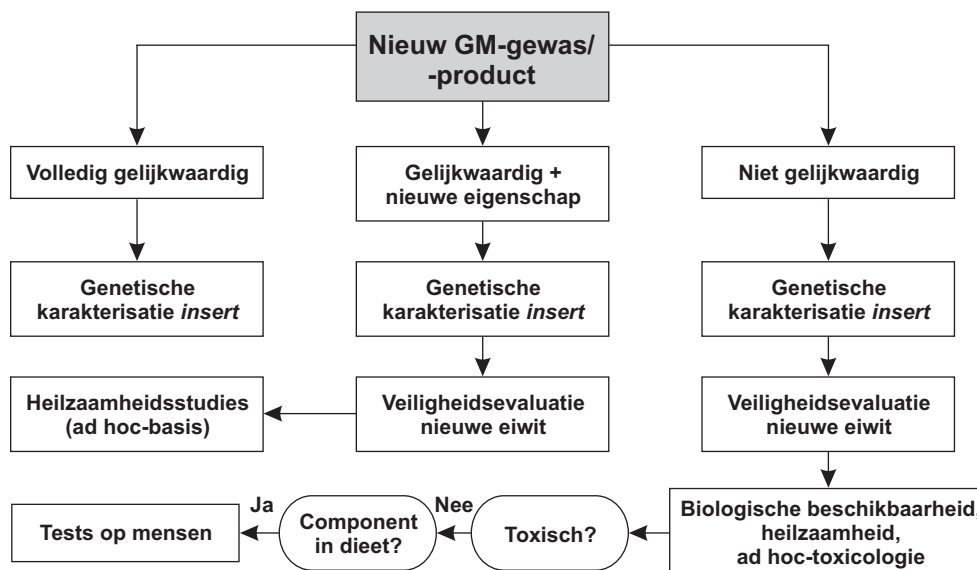
Sinds 1997 wordt er officieel gebruik gemaakt van een standaard veiligheidsevaluatie (*safety assessment*) voor GM-voedselproducten alvorens deze worden goedgekeurd voor consumptie. Hierbij past men het zogenoemde principe van substantiële gelijkwaardigheid (*substantial equivalence*) toe. Een GM-gewas is substantieel gelijkwaardig aan een niet-genetisch-gemodificeerd gewas wanneer er geen verschillen zijn in fenotypische eigenschappen en samenstelling, daarbij rekening houdend met natuurlijke en geografische variaties, en wanneer het bedoelde gebruik en de hoeveelheid en frequentie van consumptie gelijk zijn (Martens, 2000). Wanneer een GM-gewas en zijn niet-gemodificeerde tegenhanger substantieel gelijkwaardig zijn dan mag het GM-gewas op dezelfde manier behandeld worden als het niet-gemodificeerde gewas.

Het model dat wordt gehanteerd bij veiligheidsevaluaties (figuur 5) maakt onderscheid tussen drie verschillende niveaus waarop substantiële gelijkwaardigheid van toepassing kan zijn op GM-voedsel: (1) voedselproducten die volledig substantieel gelijkwaardig zijn, (2) voedselproducten die gelijkwaardig zijn op de geïntroduceerde eigenschap na, en (3) voedselproducten die niet substantieel gelijkwaardig zijn. Producten uit de eerste categorie zijn zuivere eindproducten die uit GM-gewassen gewonnen worden en die geen andere componenten van het GM-gewas meer bevatten (zie ook 4.2). Deze producten hoeven geen verdere tests te ondergaan om goedgekeurd te worden voor consumptie. Dit geldt officieel alleen voor onveranderde eindproducten; eindproducten die door de genetische modificatie een chemische verandering hebben ondergaan en die daardoor andere eigenschappen bezitten dan natuurlijke tegenhangers zullen aan een standaard veiligheidstest voor chemische stoffen moeten worden onderworpen. De producten uit de andere twee categorieën zullen verder moeten worden getest volgens het veiligheidsevaluatiemodel (figuur 5). Het doel van deze veiligheidsevaluatie is overigens niet om absolute veiligheid te garanderen voor een GM-gewas, maar om vast te stellen of een GM-gewas net zo veilig is als zijn onveranderde tegenhanger.

#### 6.1.1 Substantiële gelijkwaardigheid

De substantiële gelijkwaardigheid van GM-gewassen hangt dus voornamelijk af van de gelijkheid in fenotype en chemische samenstelling. Onder de fenotypische kenmerken worden de vorm en de agronomische eigenschappen van de plant verstaan, zoals groeisnelheid, opbrengst, ziekteresistentie en tolerantie voor de samenstelling van de grond en pesticiden. Maar belangrijker is het verschil in chemische samenstelling tussen een GM-gewas en zijn onveranderde tegenhanger. Deze vergelijking moet gedaan worden bij verschillende groeiomstandigheden wat betreft bodemsamenstelling en klimaat. Voor een goede vergelijking is voldoende kennis nodig over de natuurlijke variatie in de chemische samenstelling van de betreffende plant. De bepaling van de chemische samenstelling wordt gedaan door middel van een chemische analyse van de concentratie van verschillende stoffen. Hierbij kan gekeken worden naar de gehele plant, specifieke delen van de plant of producten die uit de plant worden gewonnen. Het is echter vrijwel onmogelijk om de concentratie van alle stoffen die aanwezig zijn in een plant te bepalen, aangezien het hierbij om vele duizenden gaat en hiervan een groot deel zelfs onbekend is. Daarom kijkt men alleen naar de stoffen waarvan men een mogelijk effect op de concentratie zou kunnen verwachten door de genetische modificatie of waarvan men weet dat een verhoging of verlaging van de concentratie een schadelijk effect kan hebben. Men kijkt in elk geval altijd naar de samenstelling in macronutriënten, waarbij het gaat om de totale hoeveelheid koolhydraten, eiwitten, vetten, as, vezels en water. Daarnaast kan men kijken naar verschillen in eiwitsamenstelling, en aminozuur- en vetzuuranalyses uitvoeren. Afhankelijk van de plant kan men ook de aanwezigheid en concentratie van de bij de betreffende plant bekende toxinen of andere schadelijke (of juist gezonde) stoffen bepalen.





Figuur 5. Het veiligheidsevaluatiemodel voor GM-voedsel, gebaseerd op het principe van substantiële gelijkwaardigheid (Martens, 2000).

### 6.1.2 Genetische karakterisering

Voor alle drie categorieën GM-voedsel uit het veiligheidsevaluatiemodel (figuur 5) moet in elk geval een genetische karakterisering worden gegeven van het DNA dat in de plant is geïntegreerd. Dit stelt de aanvrager en de beoordelaar in staat om te begrijpen welk stuk DNA precies is geïntegreerd en op welke manier dit is gebeurd. De gegevens die moeten worden gerapporteerd zijn: een beschrijving van het gebruikte transformatieproces (zie hoofdstuk 3), de positie en de aard van de ingebrachte DNA-sequentie, het aantal (verschillende) *inserts*, het aantal kopieën, het expressieniveau<sup>†</sup> van het ingebrachte gen en de stabiliteit van het gen over meerdere generaties.

### 6.1.3 Veiligheidsevaluatie van nieuwe eiwitten

Wanneer een GM-gewas substantieel gelijkwaardig is aan zijn onveranderde tegenhanger op een geïntroduceerde eigenschap na, of helemaal niet substantieel gelijkwaardig is, dan dient elk nieuw geïntroduceerde eiwit onderworpen te worden aan een veiligheidsevaluatie. Hierbij wordt het nieuwe eiwit geïdentificeerd, onderzocht op homologie<sup>†</sup> met bestaande eiwitten en wordt het op toxiciteit en allergeniciteit getest. Dit geldt ook voor bekende eiwitten. Omdat eiwitten meestal in lage concentraties voorkomen in planten wordt een te onderzoeken eiwit vaak in een genetisch gemodificeerd micro-organisme geproduceerd, zodat men er voldoende van in handen kan krijgen voor de karakterisering en de veiligheidstests.

#### Identiteit

De identiteit van een nieuw eiwit wordt vastgesteld door het bepalen van de aminozuurvolgorde, de 3D-structuur (indien mogelijk) en de mate van glycosylatie. Ook de functie en de specificiteit voor bepaalde substraten<sup>†</sup> zijn belangrijk.

#### Homologie

Het volgende aspect van de veiligheidsevaluatie van een nieuw eiwit is het vaststellen van homologie met eiwitten die van nature al in ons voedsel en leefmilieu voorkomen en waar mensen dus vaker mee in aanraking komen. Dit gebeurt door de aminozuurvolgorde van het nieuwe eiwit te vergelijken met bestaande, natuurlijke eiwitten. Ook wordt er gezocht naar homologie met bekende toxinen.

#### Toxiciteitstests

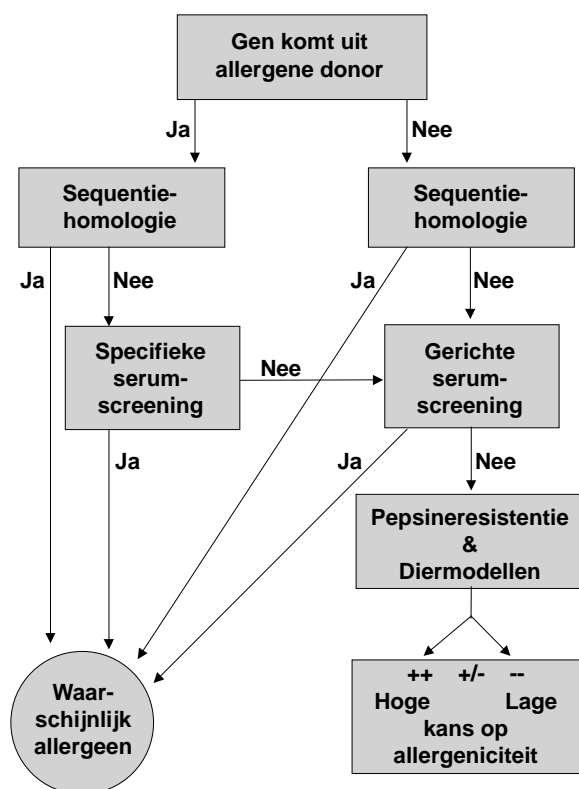
Als er geen homologie wordt gevonden met bekende toxinen dan wil dat nog niet zeggen

dat een nieuw eiwit niet toxisch is. Daarvoor moeten uitgebreidere tests worden uitgevoerd, zoals op de stabiliteit in een kunstmatig spijsverteringsstelsel, op stabiliteit bij de voedselverwerking en op toxiciteit in proefdieren. De stabiliteit is belangrijk omdat potentiële toxinen vooral hun toxische werking kunnen uitoefenen indien ze zowel bij de verwerking als de vertering van het voedsel intact blijven. De toxiciteitstests worden gewoonlijk uitgevoerd op muizen, waarbij de dieren 1000 maal de maximale dagelijkse consumptiehoeveelheid voor mensen binnenkrijgen. Hierna worden ze gecontroleerd op ziektebeelden, verandering in lichaamsgewicht, voedselconsumptie, sterfte en grove pathologische veranderingen.

### Allergeniciteitstests

De strategie die sinds enige jaren wordt toegepast om te bepalen of een nieuw eiwit mogelijk allergeen is, staat weergegeven in figuur 6. De eerste stap is nagaan of het organisme waaruit een nieuw ingebracht gen is gehaald (de bron) ooit allergische reacties heeft veroorzaakt bij mensen. Onafhankelijk hiervan moet ook altijd bepaald worden of er een homologie in aminozuurvolgorde bestaat met bekende allergene eiwitten. Als dit het geval is moet een eiwit direct beschouwd worden als allergeen en zal het betreffende product normaal gesproken niet worden toegelaten tot de markt.

Als geen homologie wordt gevonden dan hangt het vervolg van de procedure af van de bron van het gen. Als deze bron allergische reacties kan veroorzaken dan voert men een extra stap uit: de specifieke serumscreening. Hierbij wordt onderzocht of IgE-antilichamen uit het serum<sup>†</sup> van mensen met een allergie tegen het bronmateriaal ook reactief zijn tegen het eiwit in kwestie. Als er een reactie optreedt dan wordt het eiwit als allergeen beschouwd. Treedt er geen reactie op dan gaat men verder met gerichte serumscreening. In het geval dat de bron van het gen geen allergische reacties veroorzaakt of als dit niet bekend is, dan gaat men direct over tot het uitvoeren van een gerichte serumscreening. Hierbij test men de IgE-reactiviteit van een aantal verschillende sera met een specificiteit die globaal gerelateerd is aan de bron van het gen. Als extra controle op de resultaten uit



**Figuur 6.** Evaluatiemodel voor de potentiële allergeniciteit van voedselproducten die afkomstig zijn uit de biotechnologie (FAO/WHO, 2001).

de serumtests zouden verdere tests uitgevoerd kunnen worden op allergische proefpersonen, maar dit is niet ethisch.

Wanneer de serumtests geen reactie geven dan gaat men verder met de pepsineresistentietest. Hierbij onderzoekt men of het betreffende eiwit door eiwitsplitsende enzymen (meestal pepsine) uit het spijsverteringsstelsel kan worden afgebroken. De meeste allergenen worden namelijk niet of heel langzaam afgebroken in vergelijking met normale, niet-allergene eiwitten (Astwood *et al.*, 1996). Dit stelt ze in staat om intact de slijmvliezen van het spijsverteringsstelsel te bereiken waardoor ze door het immuunsysteem worden herkend als allergeen. Als een eiwit dus niet wordt afgebroken dan is dat een indicatie voor mogelijke allergeniciteit.

Als laatste stap wordt gebruik gemaakt van een proefdiermodel, waarbij het kan gaan om verschillende diersoorten. Omdat het onderzoek naar geschikte proefdieren nog in volle gang is dient er steeds gebruik te worden gemaakt van de nieuwste inzichten. Bovendien moet het te onderzoeken eiwit op tenminste twee manieren worden toegediend aan proefdieren: oraal en intraperitoneaal (in de buikholt). Afhankelijk van de uitkomst van deze test wordt tenslotte bepaald of een eiwit een hoge of een lage kans heeft om allergeen te zijn.

#### 6.1.4 Heilzaamheidsstudies

Heilzaamheidsstudies worden uitgevoerd naast de toxiciteitsstudies. Hierbij wordt onderzocht of een GM-voedselproduct een veranderde voedingswaarde heeft ten opzichte van zijn onveranderde tegenhanger. Het is dus eigenlijk een aanvulling op de andere tests om substantiële gelijkwaardigheid aan te tonen. De tests worden gewoonlijk uitgevoerd op proefdieren zoals ratten en op grotere dieren zoals schapen en ander vee, waarbij de dieren gedurende 28 dagen met het betreffende GM-voedsel worden gevoerd. Hierna wordt gekeken naar hun algehele conditie, voedselconsumptie, veranderingen in lichaamsgewicht en grove necropsie<sup>†</sup>, en orgaangewicht. Bij herkauwers wordt ook gekeken naar de invloed op het verteringsproces. Dit zijn moeilijke tests, omdat de dieren wel voldoende essentiële voedingsstoffen moeten binnenkrijgen en het te testen GM-voedsel vaak geen normaal onderdeel van hun dieet is.

#### 6.1.5 Verdere veiligheidstests

Voor GM-producten uit de derde categorie, die dus niet substantieel gelijkwaardig zijn aan hun natuurlijke tegenhanger, moeten meer veiligheidstests worden uitgevoerd. Hieronder vallen o.a. het bepalen van de biologische beschikbaarheid en toxiciteit op de lange termijn van nieuwe eiwitten in knaagdieren. Meer gespecialiseerde toxicologische studies, zoals langetermijnonderzoek en de bepaling van de toxiciteit voor de reproductie en ontwikkeling, kunnen hier ook worden overwogen. De bij deze categorie te volgen procedure is nog in een beginstadium en kan daarom aan veranderingen onderhevig zijn.

#### 6.1.6 Het gebruik van antibioticumresistentiemerkers

Los van het beschreven veiligheidsevaluatiemodel zijn er ook regels voor het gebruik van antibioticumresistentiegenen voor de selectie van transformanten met de gewenste eigenschap (zie hoofdstuk 3). Omdat de kans aanwezig is dat resistentiegenen worden overgedragen op bacteriën, is het gebruik van genen die resistentie geven tegen medisch belangrijke antibiotica of die om andere redenen een negatief effect hebben op de gezondheid in de toekomst (per 2004 of 2008, afhankelijk van het soort toelating) niet meer toegestaan. Andere resistentiegenen blijven wel toegestaan.

## 6.2 Kritiek op het testen van GM-voedsel

Uit diverse hoeken is kritiek geuit op de procedure die gevolgd wordt bij het testen van GM-voedsel. Bij vrijwel elke stap uit het veiligheidsevaluatiemodel is kritiek mogelijk, maar de meeste kritiek richt zich op enkele van de belangrijkste stappen. Dit begint al bij het begin: het principe van substantiële gelijkwaardigheid.

### Substantiële gelijkwaardigheid

Het begrip substantiële gelijkwaardigheid is volgens sommigen (o.a. Ho en Steinbrecher, 1998) nogal onwetenschappelijk en arbitrair. Men vergelijkt een GM-gewas qua uiterlijke kenmerken en chemische samenstelling met zijn onveranderde tegenhanger, maar er is niet

gedefinieerd aan welke eisen deze tegenhanger precies moet voldoen. Er kunnen binnen één gewassoort van nature aanzienlijke verschillen in deze eigenschappen voorkomen, die worden veroorzaakt door de natuurlijke genetische variatie en de verschillen in groeicondities. Men kan op die manier een gewas kweken dat zo min mogelijk afwijkt van het gewas waar via genetische modificatie een eigenschap is ingebracht of veranderd, en het zo laten lijken alsof er nauwelijks verschillen zijn tussen de twee gewassen. Op deze manier kunnen verschillen die ontstaan zijn door een nieuw ingebracht stuk DNA worden gemaskeerd, waardoor men alleen nog maar rekening hoeft te houden met de nieuwe eigenschap en een gewas beschouwd kan worden als substantieel gelijkwaardig op de nieuwe eigenschap na. De te volgen procedure is dan eenvoudiger dan wanneer het gewas als niet substantieel gelijkwaardig moet worden beschouwd. Dit probleem wordt bovendien groter als men de vergelijking maakt tussen een GM-gewas en hetzelfde type gewas dat door middel van traditionele veredeling andere eigenschappen heeft gekregen. In principe gaat het dan immers niet meer om een volledig natuurlijke variant, maar om een door menselijk handelen ontstane variant. Naast het feit dat op deze manier het onderscheid tussen natuurlijke en 'onnatuurlijke' varianten van een gewas steeds minder duidelijk wordt, kunnen de traditioneel veredelde gewassen potentieel schadelijk zijn, zoals al in sectie 5.1.5 besproken is. Als in zo'n geval de schadelijke werking op het moment van de vergelijking nog niet aan het licht is gekomen vanwege het ontbreken van een officiële testprocedure voor traditioneel veredelde gewassen, dan kan een GM-gewas mogelijk op verkeerde gronden als veilig worden beschouwd.

Een ander probleem kan zich voordoen wanneer een GM-gewas ingrijpendere veranderingen ondergaat dan slechts het veranderen van een enkele eigenschap. Men zou een gewas zo kunnen bewerken dat complete stukken DNA worden weggehaald en/of meerdere transformaties tegelijk worden uitgevoerd. Op die manier wijkt het GM-gewas steeds meer af van zijn onveranderde tegenhanger, waardoor het de vraag is in hoeverre men deze twee gewassen nog met elkaar kan vergelijken. De producent zal geneigd zijn om het GM-gewas te testen op basis van substantiële gelijkwaardigheid op de veranderde eigenschappen na, terwijl het misschien juist als niet-substantieel gelijkwaardig moet worden beschouwd. Deze grens is dus erg onduidelijk.

Daarnaast is er geen specificatie van de precies te onderzoeken stoffen in de planten, zodat men al dan niet opzettelijk potentieel schadelijke stoffen kan weglaten uit de analyse. De eisen die aan substantiële gelijkwaardigheid worden gesteld zijn dus op een aantal punten nogal vaag en er is veel ruimte voor eigen invullingen en interpretaties van de producent van een GM-gewas. Hier kan tegenin gebracht worden dat het bijna ondoenlijk is om voor alle gewassen algemene of specifieke richtlijnen op te stellen, omdat er zoveel variatie tussen de verschillende soorten gewassen bestaat. Bovendien is substantiële gelijkwaardigheid op zich geen veiligheidsevaluatie, maar slechts de eerste (maar wel belangrijke) stap. Aan de hand van verdere tests wordt uiteindelijk bepaald of een GM-voedselproduct veilig is. Niettemin zou het wenselijk zijn om op de punten waar dat mogelijk is de eisen aan te scherpen, om zo meer duidelijkheid te creëren.

### **Genetische karakterisering**

Zoals is gebleken uit de kwestie van de Roundup Ready-soja van Monsanto (zie Box 3) is een genetische karakterisering niet altijd feilloos. Het is mogelijk gebleken om een product op de markt te brengen waarvan de genetische karakterisering achteraf niet in orde blijkt te zijn, wat de vraag oproept of er ook hier geen strengere eisen en controles dienen te worden ingevoerd. Als een DNA-integratie anders verloopt dan voorspeld of als blijkt dat er veranderingen optreden in het DNA van het *insert* of van de gastheer, dan zou direct grondig moeten worden nagegaan wat dit voor consequenties zou kunnen hebben. Eventueel zou zelfs een verplicht onafhankelijk onderzoek tot de mogelijkheden moeten behoren, om een grotere zekerheid te creëren dat er bij deze stap geen fouten worden gemaakt.

### **Veiligheidsevaluatie nieuwe eiwitten**

De toxiciteit van nieuw geïntroduceerde eiwitten wordt getest op proefdieren. Dit gebeurt volgens een klassieke methode waarmee ook andere stoffen op toxiciteit worden getest. Met dit soort tests heeft men dan ook een jarenlange ervaring en als deze tests goed worden uitgevoerd (hier richt zich de kritiek met name op) dan geeft dit een hoge mate van betrouwbaarheid. Om gevallen waarbij toxiciteitstests toch niet goed worden uitgevoerd te

voorkomen, zou een betere controle d.m.v. onafhankelijk onderzoek kunnen worden ingevoerd.

Een groter probleem vormen echter de allergeniciteitstests. Het is nog niet mogelijk om op basis van alleen de structuur van een nieuw eiwit dat geen homologie vertoont met bekende allergenen, te voorspellen of het een allergeen is. Er zijn nog geen algemene kenmerken gevonden waaraan allergenen zijn te herkennen (Bredehorst en David, 2001). Hierdoor zijn dierproeven noodzakelijk, maar er zijn nog geen proefdieren gevonden die een voldoende betrouwbare test mogelijk maken. Het immuunsysteem van mensen wijkt te sterk af van de tot nu toe gebruikte dieren om op basis van de resultaten van dierproeven te stellen dat een eiwit niet allergeen is in de mens. Hierdoor zijn tests op mensen eigenlijk noodzakelijk, maar dit is doorgaans niet mogelijk om ethische redenen. Zolang er nog geen betrouwbare diermodellen zijn, zal de allergeniciteit van nieuwe GM-producten die op de markt komen pas met zekerheid zijn vast te stellen nadat het product al door velen zonder problemen is geconsumeerd.

Om de tests op een betrouwbare manier te kunnen uitvoeren is het echter wel noodzakelijk om van eiwitten gebruik te maken zoals ze door de uiteindelijke gastheer (de plant) worden geproduceerd. Zoals in sectie 6.1.3 is beschreven, wordt er bij de tests nu nog vaak gebruik gemaakt van door micro-organismen geproduceerde eiwitten omdat de productie in de gastheerplant te laag is. Daardoor bestaat de kans dat gastheerspecifieke modificaties die mogelijk een schadelijk effect hebben, niet worden opgemerkt. Dit is een probleem waarvoor een oplossing dient te worden gevonden.

### **Heilzaamheidsstudies**

Op deze manier van testen is veel kritiek geleverd door o.a. A. Pusztai. Deze oud-onderzoeker op het gebied van genetische modificatie is sinds een aantal jaren omstreken, vanwege een publicatie waarin hij schrijft dat een door hem geproduceerde GM-aardappelvariant onverwacht schadelijke effecten veroorzaakte bij proefdieren (Ewen en Pusztai, 1999). Hier heeft hij veel kritiek op gekregen van diverse collega-wetenschappers. Sindsdien houdt hij zich bezig met het schrijven en spreken over de risico's van GM-voedsel. Volgens hem worden heilzaamheidsstudies te weinig en vaak slecht uitgevoerd, en worden resultaten verkeerd geïnterpreteerd (Pusztai, 2001). Zo werden in een aantal gevallen schadelijke effecten die bij proefdieren werden geconstateerd en mogelijk zijn veroorzaakt door het consumeren van GM-voedsel, ten onrechte beschouwd als niet relevant of gewoon genegeerd. En dat terwijl deze tests juist erg belangrijk zijn bij het bepalen of een product echt veilig is, omdat hierbij ongewenste gezondheidseffecten kunnen worden vastgesteld. Pusztai pleit daarom voor meer en betere testmethoden voor GM-voedsel voordat het wordt toegelaten tot de voedselmarkt.

### **Antibioticumresistentie**

De kans dat resistentiegenen uit geconsumeerde GM-planten in het spijsverteringsstelsel worden overgedragen op bacteriën wordt algemeen beschouwd als klein. Dat blijkt ook wel uit de stappen die hiervoor nodig zijn:

- De genen moeten worden vrijgemaakt uit het planten-DNA
- De genen moeten intact blijven in het spijsverteringsstelsel
- De genen moeten concurreren met andere genen om te worden opgenomen
- De bacteriën moeten competent zijn om DNA op te nemen en de genen moeten intact blijven eenmaal binnengedrongen in de cel
- De genen moeten via bepaalde mechanismen in het DNA van de cel worden opgenomen.

Bovendien bezitten veel bacteriën uit ons spijsverteringsstelsel van nature al bepaalde resistentiegenen. Als men bij de selectie gebruik maakt van deze genen zal dat zelfs in het zeldzame geval van genoverdracht medisch gezien weinig problemen opleveren.

Er zijn geen harde gegevens waaruit blijkt dat bacteriën DNA opnemen uit planten in het spijsverteringsstelsel. Toch moet er altijd rekening worden gehouden met de mogelijkheid, hoe klein de kans ook is. Daarom is het goed dat men bezig is met het zoeken naar alternatieven voor het gebruik van antibioticumresistentiegenen. Er bestaan al methoden die het gebruik ervan omzeilen, of die achteraf het resistentiegen verwijderen. Perfectionering hiervan kan ervoor zorgen dat het risico van overdracht van resistentiegenen uiteindelijk tot nul wordt teruggebracht. Overigens is deze ontwikkeling noodzakelijk omdat de regelgeving het gebruik van antibioticumresistentie steeds verder beperkt.



### 6.3 In ontwikkeling zijnde testmethoden

Om de huidige procedure van het testen van GM-voedsel te verbeteren, zijn er nieuwe methoden in ontwikkeling (Kuiper *et al.*, 2003). Deze methoden gaan uit van een ongerichte benadering, dat wil zeggen dat er een zo volledig mogelijke vergelijking wordt gemaakt tussen de eigenschappen van een GM-gewas en zijn onveranderde tegenhanger. Hierbij maakt men gebruik van al bestaande technieken die voor dit nieuwe doel worden ingezet.

#### Opsporen van veranderde genexpressie

Hierbij onderzoekt men welke veranderingen er precies optreden in de genexpressie van een GM-gewas. Men gebruikt hiervoor *microarrays* (zie Box 4), waarmee het theoretisch mogelijk is om voor een GM-gewas van elk willekeurig gen na te gaan of het hoger of lager tot expressie komt, en zelfs of er nieuwe genen worden afgeschreven, in vergelijking met de onveranderde tegenhanger. Dit geeft dus een zeer compleet beeld van de opgetreden veranderingen op het niveau van genexpressie. Maar voor de techniek echt succesvol kan worden toegepast is het noodzakelijk dat er meer kennis wordt verkregen over de aanwezige genen en de normale expressie daarvan in de betreffende gewassen, en de natuurlijke variatie in de expressie. Pas dan kan een goede en betrouwbare vergelijking worden gemaakt. Er zullen algemene databases moeten komen waarin deze kennis wordt verzameld, zodat overal van dezelfde informatie gebruik kan worden gemaakt bij het uitvoeren van deze tests.

#### Proteomics

*Proteomics* is het bestuderen van de complete verzameling van eiwitten die aanwezig zijn in een cel, organisme of weefsel onder bepaalde omstandigheden. Hiermee kan men dus kijken welke veranderingen er op eiwitniveau optreden tussen een GM-gewas en zijn onveranderde tegenhanger. Men maakt hierbij gebruik van 2D-gelelektroforese (2DGE; zie Box 4) in combinatie met massaspectrometrie, waardoor men afzonderlijke eiwitten kan identificeren. Ook hierbij zijn er nog problemen die moeten worden opgelost voordat de techniek kan worden toegepast bij de veiligheidsevaluatie. Het is alleen nog maar mogelijk om eiwitten te identificeren die in relatief grote hoeveelheden worden geproduceerd, waardoor belangrijke eiwitten die slechts in lage concentratie aanwezig zijn buiten de test vallen. Ook spelen hier de problemen van het gebrek aan kennis over de natuurlijke variatie in de aanwezige eiwitten en het aanmaken van een goede database. In plaats van naar alle eiwitten te kijken, kan men zich ook richten op eiwitten die betrokken zijn bij belangrijke stofwisselings- of andere processen. In combinatie met *microarrays* en andere technieken kan dit een goed beeld geven van de verschillen tussen een GM-gewas en zijn onveranderde tegenhanger.

#### Identificatie van andere stoffen

Naast een vergelijking op genexpressie- en eiwitniveau is het ook belangrijk om veranderingen in de aanwezigheid van door de plant geproduceerde, mogelijk schadelijke stoffen te onderzoeken. In principe is dit al een onderdeel van de huidige veiligheidsevaluatie, maar daarbij kijkt men slechts naar een beperkt aantal stoffen. De technieken om uit een complex mengsel van stoffen, zoals in een plantencel, de afzonderlijke stoffen te identificeren en de concentratie te bepalen worden continu verbeterd. Door bestaande technieken te combineren en te verfijnen is het inmiddels mogelijk om een vergelijking te maken op basis van een groot aantal stoffen. Dit zal in de toekomst wellicht nog verder worden verbeterd.

Het grootste probleem bij al deze nieuwe methoden is het verwerken van de enorme hoeveelheid gegevens die daarmee worden verkregen. Voor een betrouwbare verwerking en interpretatie van zulke gegevens ontbreekt nog de nodige kennis en ervaring. Maar als deze problemen eenmaal zijn opgelost, geven deze nieuwe methoden ongekende mogelijkheden voor het opsporen van ongewenste veranderingen in een GM-gewas.

#### **Box 4. *Microarrays*, gelelektroforese en massaspectrometrie**

##### *Microarrays*

Een *microarray* is een glasplaatje waarop een groot aantal verschillende DNA-fragmenten (gewoonlijk genen) zijn vastgehecht, waarbij elke fragmentsoort is ondergebracht op een afzonderlijke, minuscule *spot*. Eén *spot* representeert dus één soort DNA-fragment (gen). Op zo'n glasplaatje kunnen een zeer groot aantal van deze spots aanwezig zijn. Meestal bevat een enkel glasplaatje spots die een groot deel van de genen van een enkel organisme representeren (soms zelfs alle). Het vastgehechte DNA is enkelstrengs, en kan dus hybridiseren met een complementaire streng. Wanneer men nu deze *spots* in contact brengt met een mengsel van het naar DNA vertaalde mRNA uit zowel de cellen van een GM-gewas als van zijn onveranderde tegenhanger, dan zal dit DNA gaan binden met de complementaire DNA-fragmenten van de *spots*. Het DNA is op zo'n manier gelabeld dat het onder invloed van laserlicht in een bepaalde kleur (rood of groen) oplicht. Als men het DNA uit het GM-gewas anders labelt dan dat uit het onveranderde gewas, dan kan men bij het scannen van de *microarray* met behulp van laserlicht zien welk DNA waar bindt. Als een gen in beide gewassen tot expressie komt dan zal op de overeenkomstige *spot* zowel het gelabelde DNA van het GM-gewas als dat van het onveranderde gewas binden, waardoor een mengkleur (geel) te zien zal zijn. Wanneer een gen slechts in een van beide gewassen tot expressie komt dan ziet men de betreffende *spot* alleen in de kleur oplichten die bij dat gewas hoort. Op die manier is het mogelijk om op expressieniveau een vergelijking te maken tussen een GM-gewas en zijn onveranderde tegenhanger.

##### *2D-Gelelektroforese (2D-GE)*

Eiwitten uit een mengsel kunnen worden gescheiden op grootte door ze te behandelen met een detergent, die de eiwitten doet denatureren (ontvouwen) en ze dezelfde elektrische lading geeft, en ze vervolgens door een gel te laten lopen waarover een spanning staat. Grote eiwitten lopen langzamer door de gel dan kleinere. Een kleuringsreactie zorgt er vervolgens voor dat de eiwitten in de gel zichtbaar kunnen worden gemaakt als 'bandjes'. Dit is het principe van een standaard SDS-PAGE (SDS-polyacrylamide-gelelektroforese). Deze techniek is op zich niet voldoende om de eiwitten uit een complex mengsel, zoals in een plantencel, voldoende te scheiden. Daarom voegt men een extra stap toe: een scheiding op isoelektrisch punt. Hierbij laat men eerst de eiwitten door de gel lopen onder invloed van zowel een spanningsverschil als een pH-gradiënt. De eiwitten hebben bijna allemaal een verschillende elektrische lading bij een bepaalde pH-waarde, en deze lading verandert als de pH verandert. De eiwitten zullen net zo lang door de gel lopen totdat ze de pH-waarde bereiken waar de lading nul is. Deze plaats is voor de meeste eiwitten dus verschillend. Na deze stap draait men de gel een kwartslag en voert men de normale SDS-PAGE uit. Hierdoor worden de eiwitten die bij de eerste stap niet gescheiden waren alsnog gescheiden door het verschil in grootte.

##### *Massaspectrometrie*

Dit is een fysisch-chemische analysetechniek waarmee stoffen kunnen worden geïdentificeerd of waarmee informatie kan worden verkregen over de structuur en eigenschappen van een stof. De te onderzoeken stof (zoals een eiwit) wordt in een massaspectrometer gebracht, waar de stof wordt gebombardeerd met een krachtige elektronenbundel. Hierdoor valt de stof in geladen brokstukken uiteen, en deze fragmenten worden vervolgens versneld en afgebogen in een magnetisch veld. Afhankelijk van de massa en de lading komen de fragmenten elk op een andere plaats in de detector terecht. Dit geeft een bepaald patroon van pieken die in een grafiek worden weergegeven, waarbij het patroon voor elke stof anders is. Door het patroon te analyseren kan men een stof identificeren of belangrijke eigenschappen ervan bepalen. Als men deze techniek combineert met 2D-GE, door een bandje dat in de gel van het GM-gewas anders is dan in de gel van het ongemodificeerde gewas te analyseren, kan men dus te weten komen of er in een GM-gewas nieuwe of onbekende eiwitten worden geproduceerd.

# Hoofdstuk 7

## Conclusies en aanbevelingen

### 7.1 Conclusies

De centrale vraag in dit rapport was:

*Geeft het consumeren van GM-voedselproducten een verhoogd risico op nadelige effecten op de gezondheid van de mens ten opzichte van niet-GM-voedselproducten?*

Om deze vraag te kunnen beantwoorden, dient eerst te worden vastgesteld **welke potentiële risico's** er precies verbonden zijn aan het consumeren van GM-voedsel. Vervolgens moet worden bepaald of deze risico's **specifiek zijn** voor GM-voedsel, en als dat niet het geval is in hoeverre de risico's **groter zijn** dan bij niet-GM-voedsel. Ook is het belangrijk om te bepalen **voor wie** de eventuele risico's het grootst zijn.

#### Welke risico's?

In de onderstaande tabel staan de potentiële risico's van het consumeren van GM-voedsel weergegeven. In de tweede kolom is aangegeven of deze risico's ook gelden voor voedselproducten die d.m.v. traditionele veredeling worden verkregen.

| Risico  | Kan ook optreden bij traditionele veredeling |
|---|--|
| Het voedselproduct bevat onverwacht nieuwe allergenen   | Ja   |
| Het voedselproduct bevat nieuwe, onverwacht toxische eiwitten   | Ja   |
| Het voedselproduct bevat onverwacht een verhoogde concentratie aan bepaalde schadelijke stoffen         | Ja   |
| Het voedselproduct bevat onverwacht een (drastisch) verlaagde concentratie aan bepaalde nuttige stoffen | Ja   |
| Het voedselproduct bevat onverwacht nieuwe schadelijke stoffen  | Ja   |

#### Zijn de risico's specifiek?

Uit de tabel blijkt dat de risico's die gelden voor het consumeren van GM-voedsel ook allemaal gelden voor voedselproducten die afkomstig zijn van traditioneel veredelde gewassen. Dit wordt deels veroorzaakt door het gebruik van nieuwe technieken in de traditionele veredeling, zoals bestraling (zie 5.1.5). Eventuele verschillen tussen risico's verbonden aan traditionele en GM-technieken zouden dus alleen tot uiting kunnen komen in de grootte van de risico's.

#### Hoe groot zijn de risico's?

Risico is gevaar  $\times$  blootstelling. Om de grootte van een bepaald risico te bepalen zijn dus kwantitatieve gegevens nodig. Echter, deze zijn voor zowel GM-voedsel als traditioneel voedsel (nog) niet bekend. Alleen over de factor 'blootstelling' is in de meeste gevallen iets te zeggen. Het gaat daarbij in veel gevallen om een aanzienlijk lange periode, tot zelfs een leven lang. Dit maakt de marge voor de factor 'gevaar' weliswaar erg laag, maar over de precieze grootte van de risico's is daarmee nog geen uitspraak te doen.

#### Voor wie zijn de risico's het grootst?

Gebleken is dat vooral de allergeniciteitstests van nieuwe eiwitten die in GM-gewassen worden geproduceerd, erg moeilijk op een voldoende betrouwbare manier zijn uit te voe-



ren. Bij traditionele veredeling worden zulke tests doorgaans in het geheel niet uitgevoerd. Dit kan met name voor personen met een verhoogde aanleg voor (voedsel)allergieën een probleem zijn. Voor hen zijn de mogelijke risico's dan ook het grootst. Wellicht vormen GM-voedselproducten in dit geval een groter risico dan traditionele voedselproducten, omdat er in het geval van GM nieuwe eiwitten in het product aanwezig kunnen zijn waarvan de consumenten nog niet eerder zijn blootgesteld.

**N.B.:** Uit hoofdstuk 4 van dit rapport kan geconcludeerd worden dat de eventuele (verhoogde) risico's van de consumptie van GM-voedselproducten voornamelijk van toepassing zijn wanneer complete delen van GM-voedselgewassen worden geconsumeerd, en veel minder wanneer er slechts sprake is van gezuiverde eindproducten die wel uit een GM-gewas worden gewonnen maar zelf niet veranderd zijn (zoals olie of suiker). Vooral consumenten met een voedselallergie of een aanleg hiervoor dienen goed op te letten van wat voor GM-gewas zulke producten afkomstig zijn, omdat er zelfs na de zuivering nog sporen van mogelijk allergene eiwitten in het product aanwezig kunnen zijn.

### **Eindconclusie**

Uit dit rapport is gebleken dat er soortgelijke risico's verbonden zijn aan het consumeren van GM-voedselproducten als aan het consumeren van voedselproducten die m.b.v. traditionele veredeling zijn geproduceerd. 'Traditionele veredeling' is tegenwoordig echter een nogal ruim begrip, dat ook technieken omvat waarbij willekeurige mutaties worden opgewekt. Veel van de in dit rapport beschreven risico's hebben in belangrijke mate betrekking op dit soort technieken, hoewel ze bij 'echte' traditionele methoden (kruising en selectie) ook niet helemaal zijn uit te sluiten. Een eventueel verschil met GM-voedsel zit in de grootte van de potentiële risico's. Omdat hierover nog niets bekend is, is de vraag of GM-voedsel bij consumptie een groter gezondheidsrisico met zich meebrengt dan traditioneel, niet-genetisch-gemodificeerd voedsel op dit moment niet te beantwoorden. Wel is duidelijk geworden dat er geen geldige reden is om wat de veiligheidseisen betreft nog langer zo'n groot onderscheid te maken tussen traditioneel veredelde voedselgewassen en GM-gewassen. Hiervoor moeten dan ook nieuwe regels worden opgesteld. Verder zal de veiligheidsbeoordeling van GM-gewassen op een aantal punten verbeterd moeten worden indien men voldoende zekerheid wil kunnen geven over de veiligheid van GM-voedsel. De kans is groot dat de risico's erg klein zijn, maar ze zijn vooralsnog niet uit te sluiten. Voorlopig zullen consumenten dus voor zichzelf de keuze moeten maken of ze voldoende vertrouwen hebben in de huidige veiligheidsbeoordeling van GM-voedsel om consumptie ervan verantwoord te achten.

## **7.2 Aanbevelingen**

### *Punten ter verbetering van de veiligheidsbeoordeling van GM-voedsel*

- Er dienen strengere eisen aan het begrip substantiële gelijkwaardigheid te worden gesteld. Dit kan bijvoorbeeld d.m.v. een onafhankelijke beoordeling van aangebrachte genetische modificaties door een speciale commissie, of door een GM-gewas nog slechts als substantieel gelijkwaardig te beschouwen aan de onveranderde tegenhanger als er niet meer dan één (nieuw) DNA-fragment is ingebracht. Eventueel zou er per gewassoort één specifieke variant kunnen worden vastgesteld die dient als de natuurlijke tegenhanger van de daaruit verkregen GM-gewassen.
- Wanneer een genetische karakterisering wordt uitgevoerd dan dient hierbij uitgebreider en nauwkeuriger te worden nagegaan of er rond de plaats waar een genconstruct in het DNA is geïntegreerd een onverwachte verandering heeft plaatsgevonden. Dit zou bijvoorbeeld kunnen door de complete DNA-sequentie vanaf 1000 basenparen vóór de plaats van integratie tot en met 1000 basenparen na de plaats van integratie te bepalen. Onafhankelijke controles, eventueel op basis van steekproeven, zijn hierop een goede aanvulling.
- De tests voor het bepalen van de toxiciteit van nieuw ingebrachte eiwitten dienen beter te worden gecontroleerd (liefst door onafhankelijke onderzoekers) en er dient daarbij

altijd gebruik te worden gemaakt van eiwitten met exact dezelfde chemische structuur en eigenschappen als de eiwitten uit het te onderzoeken GM-voedselproduct.

- Heilzaamheidsstudies zijn nuttig, mits ze goed worden uitgevoerd. Ook hier zouden de tests door onafhankelijke onderzoekers moeten worden uitgevoerd. Als dit niet gebeurt dan dient het onderzoek op zijn minst kritisch beoordeeld te worden door onafhankelijke deskundigen alvorens een GM-product wordt goedgekeurd.
- Er dienen centrale en voor alle onderzoekers toegankelijke databases te komen waarin uit onderzoek verkregen informatie over de natuurlijke genexpressie en aanwezige eiwitten in voedselgewassen wordt opgeslagen. Dit is nodig om de ontwikkeling van nieuwe technieken en testmethoden voor GM-voedsel te bevorderen en te stimuleren.

### *Algemeen*

- Er dienen even hoge eisen gesteld te worden aan de veiligheid van GM-voedsel als aan de veiligheid van voedsel dat m.b.v. andere vormen van veredeling wordt geproduceerd. Op dit punt kan niet langer meer een onderscheid worden gemaakt.
- Producenten van GM-gewassen dienen zich ervan bewust te zijn dat er altijd een risico bestaat dat hun voedselproducten door de genetische modificatie nieuwe allergenen kunnen bevatten. Een waarschuwing hiervoor op de verpakking van zulke producten is dan ook zeer wenselijk.

### **Hoe herken je GM-voedsel?**

Consumenten die om wat voor reden dan ook geen GM-voedsel willen kopen, zullen bij de aankoop van producten goed op de etiketten moeten letten. Sinds april 2004 zijn de eisen voor de etikettering van GM-voedselproducten aangepast. Voor die tijd was etikettering alleen verplicht indien producten aantoonbare sporen van een genetische modificatie (DNA of eiwit) bevatten, maar sinds de nieuwe wetgeving geldt deze etiketteringsplicht voor alle voedselproducten die bestanddelen bevatten die afkomstig zijn uit genetisch gemodificeerde (voedsel)gewassen. Hierbij geldt het principe van traceerbaarheid, wat betekent dat moet kunnen worden nagegaan of er voor een bepaald voedselproduct gebruik is gemaakt van GM-gewassen, zonder dat dit aantoonbaar hoeft te zijn in het uiteindelijke product. Ook voedselproducten die ingrediënten bevatten die zelf niet veranderd zijn maar wel zijn gewonnen uit een GM-gewas, moeten nu dus een etiket dragen. Hierdoor is het onderscheid tussen deze categorie van voedselproducten en voedsel dat daadwerkelijk genetisch gemodificeerd is of door middel van GM veranderde ingrediënten bevat, vaak niet direct duidelijk. Dit kan voor sommige consumenten een probleem zijn, maar schept juist duidelijkheid voor degenen die helemaal GM-vrij willen consumeren. Toch betekent het ontbreken van een GM-etiket niet dat een voedselproduct helemaal geen GM-ingrediënten bevat. De etiketteringsplicht geldt pas wanneer een voedselproduct meer dan 0,9% van een bepaald GM-ingrediënt (gewijzigd of alleen afkomstig uit een GM-gewas) bevat. Dit percentage geldt voor ieder afzonderlijk ingrediënt; dus al bevat een voedselproduct 0,8% van een bepaald GM-ingrediënt en 0,7% van een ander GM-ingrediënt, dan is etikettering toch niet verplicht. Een garantie dat een voedselproduct helemaal vrij is van GM-ingrediënten is erg moeilijk te geven, maar biologische producten die het EKO-keurmerk dragen komen het dichtst in de buurt. Overigens geldt de etiketteringsplicht ook niet voor voedselproducten die ingrediënten bevatten die zijn geproduceerd met behulp van genetisch gemodificeerde micro-organismen of enzymen daaruit, of voor levensmiddelen die afkomstig zijn van dieren die zijn gevoerd met GM-voedsel. In de toekomst komen er mogelijk wel etiketten die aangeven of een voedselproduct zonder genetische modificatie tot stand is gekomen.

## Literatuurlijst

- Astwood, J.D., Leach, L.N., and Fuchs, R.L. (1996). Stability of food allergens to digestion *in vitro*. *Nature Biotech.* **14**: 1269-1273.
- Beyer, P., Al-Babili, S., Ye, X., Lucca, P., Schaub, P., Welsch, R., and Potrykus, I. (2002). Golden Rice: Introducing the  $\beta$ -carotene biosynthesis pathway into rice endosperm by genetic engineering to defeat vitamin A deficiency. *J. Nutr.* **132**(3): 506S-510S.
- Breddehorst, R., and David, K. (2001). What establishes a protein as an allergen? *J. Chromat. B* **756**: 33-40.
- Cockburn, A. (2002). Assuring the safety of genetically modified (GM) foods: the importance of an holistic, integrative approach. *J. Biotech.* **98**: 79-106.
- Conner, A.J., and Jacobs, J.M.E. (2000). Food risks from transgenic crops in perspective. *Nutrition* **16**: 709-711.
- Crevel, R. (2002). Industrial dimensions of food allergy. *Biochem. Soc. Trans.* **30**: 941-944.
- Ewen, S.W.B. and Pusztai, A. (1999). Effect of diets containing genetically modified potatoes expressing *Galanthus nivalis* lectin on rat small intestine. *Lancet* **354**: 1353-1354.
- FAO/WHO (2001). "Evaluation of allergenicity of genetically modified foods". Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), Rome, Italië. Beschikbaar op [http://www.fao.org/es/esn/food/risk\\_biotech\\_consultations\\_en.stm](http://www.fao.org/es/esn/food/risk_biotech_consultations_en.stm)
- Hashimoto, W., Momma, K., Katsube, T., Ohkawa, Y., Ishige, T., Kito, M., Utsumi, S., and Murata, K. (1999). Safety assessment of genetically engineered potatoes with designed soybean glycinin: compositional analyses of the potato tubers and digestibility of the newly expressed protein in transgenic potatoes. *J. Sci. Food Agric.* **79**: 1607-1612.
- Hew, C.L., Fletcher, G.L., Davies, P.L. (1995). Transgenic salmon: Tailoring the genome for food production. *J. Fish Biol.* **47**: 1-19 Suppl. A.
- Ho, M.W. and Steinbrecher, R. (1998). The principle of substantial equivalence is unscientific and arbitrary. Beschikbaar op <http://www.i-sis.org.uk/subst.php>
- Hodgson, E. (2001). Genetically modified plants and human health risks: can additional research reduce uncertainties and increase public confidence? *Toxicol. Sci.* **63**: 153-156.
- Jackson, A.L., Bartz, S.R., Schelter, J., Kobayashi, S.V., Burchard, J., Mao, M., Li, B., Cavet, G., and Linsley, P.S. (2003). Expression profiling reveals off-target gene regulation by RNAi. *Nature Biotech.* **21**: 635-637.
- Kuiper, H.A., Kok, E.J., Engel, K.H. (2003). Exploitation of molecular profiling techniques for GM food safety assessment. *Curr. Opin. Biotech.* **14**: 238-243.
- Lack, G. (2002). Clinical risk assessment of GM foods. *Toxicol. Lett.* **127**: 337-340.
- Martens, M.A. (2000). Safety evaluation of genetically modified foods. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **73** (Suppl.): S14-S18.
- Monsanto Company (2000). [Geen titel]. Rapport nr. 99-01-30-22. Via <http://www.foodstandards.gov.uk/science/ouradvisors/novelfood/assess/assess-uk/60500/>, beschikbaar op <http://www.foodstandards.gov.uk>
- Monsanto Company (2002). Additional characterization and safety assessment of the DNA sequence flanking the 3' end of the functional insert of Roundup Ready soybean event 40-3-2. Via <http://www.foodstandards.gov.uk/science/ouradvisors/novelfood/assess/assess-uk/60500/>, beschikbaar op <http://www.foodstandards.gov.uk>
- Nestle, M. (2001). Genetically engineered "golden" rice unlikely to overcome vitamin A deficiency. *J. Am. Diet. Assoc.* **101**(3): 289-290.
- Nordlee, J.A., Taylor, S.L., Townsend, J.A., Thomas, L.A., and Bush, R.K. (1996). Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybeans. *New Engl. J. Med.* **334**: 688-692.
- Ogita, S., Uefuji, H., Yamaguchi, Y., Koizumi, N., Sano, H. (2003). Producing decaffeinated coffee plants. *Nature* **423**: 823.
- Pawlowski, W.P., and Somers, D.A. (1998). Transgenic DNA integrated into the oat genome is frequently interspersed by host DNA. *PNAS* **95**: 12106-12110.
- Puchta, H. (2003). Towards the ideal GMP: Homologous recombination and marker gene

- excision. *J. Plant. Physiol.* **160**: 743-754.
- Pusztai, A. (2001). Genetically modified foods: Are they a risk to human/animal health? Beschikbaar op <http://www.actionbioscience.org/biotech/pusztai.html>
- Rodenburg, J., Van Burgsteden, T., Sprangers, D., De Waart, S., Van der Wal, S. (2004). Kaas met 'n luchtje. *Goede Waar* **9**: 14-17.
- Verhoeven, M. E., Bovy, A., Collins, G., Muir, S., Robinson, S., de Vos, C. H. R., and Colliver, S. (2002). Increasing antioxidant levels in tomatoes through modification of the flavonoid biosynthetic pathway. *J. Exp. Botany* **53**: 2099-2106.
- Wasi, S. (2003). RNA interference: the next genetics revolution? *Horizon Symposia*: "Understanding the RNAissance", mei 2003. Background. Beschikbaar op <http://www.nature.com/horizon/rna/background/interference.html>
- Wilson, I.B.H. (2002). Glycosylation of proteins in plants and invertebrates. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **12**: 569-577.
- Windels, P., Taverniers, I., Depicker, A., Van Bockstaele, E., De Loose, M. (2001). Characterisation of the Roundup Ready soybean insert. *Eur. Food Res. Technol.* **213**: 107-112.
- Ye, X., Al-Babili, S., Klöti, A., Zhang, J., Lucca, P., Beyer, P., Potrykus, I. (2000). Engineering the provitamin A ( $\beta$ -carotene) biosynthetic pathway into (carotenoid-free) rice endosperm. *Science* **287**: 303-305.

## Verklaring van gebruikte termen

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <u>Allergeen:</u>       | een stof die een allergische reactie kan veroorzaken in geval van overgevoeligheid voor de betreffende stof   |
| <u>Aminozuren:</u>      | de chemische bouwstenen waaruit <u>eiwitten</u> bestaan   |
| <u>Antilichamen:</u>    | gespecialiseerde <u>eiwitten</u> van het immuunsysteem die bepaalde lichaamsvreemde stoffen herkennen en hieraan binden, waardoor deze stoffen onschadelijk worden gemaakt  |
| <u>Basen:</u>           | de chemische bouwstenen waaruit <u>DNA</u> bestaat, te weten adenine (A), cytosine (C), guanine (G) en thymine (T)  |
| <u>Dicotylen:</u>       | klasse van planten waarvan het embryo twee kiembladeren heeft; deze planten hebben meestal een wat complexere bouw dan de <u>monocotylen</u>  |
| <u>DNA:</u>             | desoxyribonucleïnezuur; een zeer lang molecuul waarvan in elke levende cel een of meerdere varianten voorkomen en waarin alle genetische informatie (de erfelijke eigenschappen) van een organisme ligt opgeslagen in de vorm van een specifieke <u>basenvolgorde</u> (sequentie) |
| <u>Eiwitten:</u>        | grote, complexe moleculen, bestaande uit een of meerdere ketens van (verschillende) <u>aminozuren</u> , die belangrijk zijn voor de structuur en het functioneren van alle levende cellen   |
| <u>Enzym:</u>           | een groot molecuul, meestal een <u>eiwit</u> , dat in staat is om specifieke chemische reacties in bijvoorbeeld een cel te versnellen of mogelijk te maken  |
| <u>Expressieniveau:</u> | de mate waarin een gen tot expressie komt (zie <u>genexpressie</u> ); bepalend hiervoor zijn o.a. de <u>promoter</u> en de <u>genregulatie</u>  |
| <u>Gen:</u>             | een stuk <u>DNA</u> dat codeert voor een (erfelijke) eigenschap   |
| <u>Genexpressie:</u>    | het omzetten van genetische informatie in een functioneel <u>eiwit</u> of <u>RNA</u> ; meestal wordt hiermee zowel de <u>transcriptie</u> als de <u>translatie</u> bedoeld, maar soms ook alleen transcriptie   |
| <u>Genregulatie:</u>    | alle processen die in een cel de <u>genexpressie</u> reguleren  |
| <u>Herbicide:</u>       | onkruidbestrijdingsmiddel   |
| <u>Homologie:</u>       | hier: de mate waarin <u>eiwitten</u> op elkaar lijken qua afkomst, dus of de functie van de eiwitten mogelijk hetzelfde is ondanks (kleine) structuurverschillen  |
| <u>Insert:</u>          | een stuk (vreemd) <u>DNA</u> dat in een ander, bestaand stuk DNA (b.v. van een plant of dier) is gebracht   |
| <u>Monocotylen:</u>     | klasse van planten waarvan het embryo slechts één kiemblad heeft; tot deze klasse behoren de grassen, waaronder de voor de landbouw belangrijke graansoorten  |
| <u>mRNA:</u>            | boodschapper-RNA; type <u>RNA</u> dat in alle cellen aanwezig is en dat als basis dient voor het maken van <u>eiwitten</u> (zie <u>translatie</u> ), waarbij elke mRNA-soort de informatie van het <u>gen</u> draagt waar   |

|                          |  |
|--------------------------|--|
|                          | het van afgeschreven is (zie <u>transcriptie</u> )   |
| <u>Mutatie:</u>          | een (toevallige) verandering in de hoeveelheid of de structuur van <u>DNA</u> , waardoor de eigenschappen van een cel of een heel organisme kunnen veranderen  |
| <u>Necropsie:</u>        | autopsie, sectie; het onderzoeken van een dood lichaam op sporen van bijvoorbeeld ziekte of andere ongewone kenmerken  |
| <u>PCR:</u>              | <i>Polymerase Chain Reaction</i> ; een techniek waarmee kopieën van een specifiek stuk <u>DNA</u> of een gedeelte daarvan in zeer grote aantallen kunnen worden gemaakt. Hiervoor is slechts een kleine hoeveelheid van het originele DNA nodig. De techniek kan gebruikt worden om grote hoeveelheden van een bepaald stuk DNA in handen te krijgen of om de aanwezigheid van een bepaalde DNA-sequentie ( <u>basenvolgorde</u> ) aan te tonen. |
| <u>Plasmide:</u>         | een circulair stuk <u>DNA</u> dat van nature in bacteriën aanwezig is naast het veel grotere chromosoom (eveneens bestaand uit DNA) en waarop meestal een aantal aanvullende eigenschappen liggen  |
| <u>Promoter:</u>         | de plaats op het <u>DNA</u> , vóór een <u>gen</u> , waar de <u>transcriptie</u> van het gen begint   |
| <u>Regeneratie:</u>      | hier: het opkweken van complete, nieuwe planten uit een enkele plantencel  |
| <u>Restrictie-enzym:</u> | een <u>enzym</u> dat een specifieke, korte <u>DNA</u> -sequentie ( <u>basenvolgorde</u> ) herkent en op die specifieke plaats een stuk DNA doormidden knipt  |
| <u>RNA:</u>              | ribonucleïnezuur; verzamelnaam voor een groep sterk op <u>DNA</u> lijkende moleculen met iets andere chemische kenmerken, die diverse functies in een cel uitoefenen en d.m.v. <u>transcriptie</u> vanaf een stuk DNA worden geproduceerd  |
| <u>Serum:</u>            | de vloeistof die men overhoudt nadat bloed is ontdaan van alle bloedcellen en enkele <u>eiwitten</u> ; het serum bevat nog wel <u>antilichamen</u>   |
| <u>Substraat:</u>        | de stof die door een <u>enzym</u> wordt omgezet tijdens de reactie waar dit enzym bij betrokken is   |
| <u>Terminator:</u>       | de plaats op het <u>DNA</u> , achter een <u>gen</u> , waar de <u>transcriptie</u> van het gen stopt  |
| <u>Transcriptie:</u>     | het proces waarbij een stuk <u>DNA</u> (meestal een <u>gen</u> ) wordt afgeschreven en omgezet in een complementair stuk <u>RNA</u> (zoals b.v. <u>mRNA</u> ) en de genetische informatie van dit stuk DNA dus wordt overgedragen op het RNA   |
| <u>Transgeen:</u>        | een plant of dier waarin nieuwe <u>genen</u> zijn ingebracht door middel van genetische modificatie  |
| <u>Translatie:</u>       | het proces waarbij de genetische informatie die bij de <u>transcriptie</u> van <u>DNA</u> is overgedragen op <u>mRNA</u> wordt omgezet in een <u>eiwit</u>   |



## Bijlage 1. Aanvragen markttoelating van GM-gewassen

Tabel 1: Overzicht van de in Nederland reeds goedgekeurde en nog in behandeling zijnde aanvragen voor markttoelating en introductie in het milieu van GM-gewassen, zoals vermeld in de vergunningendatabase van het ministerie van VROM; [www.vrom.nl](http://www.vrom.nl). Hier is tevens aanvullende informatie verkrijgbaar.

| SNIF Nummer     | Kennisgever   | Onderwerp | Specificatie organisme   | Stand van zaken | Datum Goedgeuring |
|-----------------|---|-----------|--|-----------------|-------------------|
| C/UK/95/IM5-01  | AgroEvo UK Crop Protection Limited  | Koolzaad  | Topas 19/2 (HCN-92)  | Goedgekeurd     | 22-04-1998        |
| C/UK/94/IM3/1   | Monsanto Europe S.A.  | Soja      | Geen zelfstandig dossier maar aanvullende informatie bij dossier C/UK/94/IM3/1 | In behandeling  |                   |
| C/UK/94/IM3-01  | Monsanto Europe S.A.  | Soja      | GTS lijn 40-3-2  | Goedgekeurd     | 03-04-1996        |
| C/UK/94/IM1-01  | Bayer CropScience N.V.  | Koolzaad  | MS1 en RF1   | Goedgekeurd     | 06-02-1996        |
| C/SE/96/3501    | Amylogene HB  | Aardappel | EH92-527-1   | In behandeling  |                   |
| C/NL/00/10      | Pioneer Hi-Bred International, Inc.   | Mais      | 1507 maïze   | In behandeling  |                   |
| C/NL/98/11      | Monsanto Europe S.A.  | Koolzaad  | GT73   | In behandeling  |                   |
| C/NL/97/13      | Nufarm B.V.   | Anjer     | 959A, 988A, 1226A, 1351A, 1363A en 1400A                                       | Goedgekeurd     | 20-10-1998        |
| C/NL/97/12      | Nufarm B.V.   | Anjer     | lijn 66  | Goedgekeurd     | 20-10-1998        |
| C/NL/96/14      | Nufarm B.V.   | Anjer     | lijn 4, 11, 15 and 16  | Goedgekeurd     | 01-12-1997        |
| C/GB/96/IM4-01  | Northrup King Company   | Mais      | Bt11   | Goedgekeurd     | 22-04-1998        |
| C/FR/96/05-10   | Syngenta Seeds SAS  | Mais      | Bt11   | In behandeling  |                   |
| C/FR/95/12-07   | AgroEvo France  | Mais      | T25  | Goedgekeurd     | 22-04-1998        |
| C/FR/95/12-02   | Monsanto Europe S.A.  | Mais      | MON810   | Goedgekeurd     | 22-04-1998        |
| C/FR/95/12-01/B | Pioneer Hi-Bred International, Inc.   | Mais      | MON 809  | In behandeling  |                   |
| C/FR/95/05/01B  | Bayer CropScience N.V.  | Koolzaad  | MS 1Bn, RF2Bn  | Goedgekeurd     | 06-06-1997        |
| C/FR/95/05/01A  | Bayer CropScience N.V.  | Koolzaad  | MS 1Bn, RF1Bn  | Goedgekeurd     | 06-06-1997        |
| C/FR/94/11/03   | Syngenta Seeds SAS  | Mais      | CG00526-176  | Goedgekeurd     | 23-01-1997        |
| C/FR/93/08-02   | Société National d'Exploitation Industrielle des Tabacs et Allumettes (Selta) | Tabak     | ITB 1000-OX  | Goedgekeurd     | 08-06-1994        |
| C/ES/00/01      | Monsanto Europe S.A.  | Mais      | NK603  | In behandeling  |                   |
| C/ES/98/01      | Monsanto Europe S.A.  | Mais      | GA21   | In behandeling  |                   |
| C/ES/97/01      | Monsanto Europe S.A.  | Katoen    | line 1445  | In behandeling  |                   |
| C/ES/96/02      | Monsanto Europe S.A.  | Katoen    | line 531   | In behandeling  |                   |
| C/ES/96/01      | Zeneca Ltd ( UK)  | Tomaat    | TG17F  | In behandeling  |                   |
| C/DK/97/01      | DLF-Trifolium, Danisco Seed en Monsanto Europe 141                            | Biet      | A5/15  | In behandeling  |                   |
| C/DE/02/9       | Monsanto Europe N.V.  | Mais      | MON863 en MON863xMON810  | In behandeling  |                   |
| C/DE/98/06      | Hoechst Schering AgroEvo GmbH   | Koolzaad  | Liberator pHoe6/AC   | In behandeling  |                   |
| C/DE/96/05      | Hoechst Schering AgroEvo GmbH   | Koolzaad  | Falcon GS40/90pHoe6/AC   | In behandeling  |                   |
| C/BE/96/01      | Bayer CropScience N.V.  | Koolzaad  | MS88n, RF38n   | In behandeling  |                   |

## Bijlage 2. Nuttige websites

Op de volgende website is informatie te vinden over de regelgeving in de EU met betrekking tot het toelaten van genetisch gemodificeerde gewassen:

- [http://europa.eu.int/comm/food/food/biotechnology/authorisation/index\\_en.htm](http://europa.eu.int/comm/food/food/biotechnology/authorisation/index_en.htm)

Informatie over genetische modificatie in het algemeen en over de situatie in Nederland is te vinden op de website van het Cogem (Commissie Genetische Modificatie):

- [www.cogem.net](http://www.cogem.net)

Meer actuele en achtergrondinformatie over biotechnologie en voedsel in Nederland is te vinden op de website van de Projectgroep Biotechnologie:

- <http://www.projectgroepbiotechnologie.nl/>



## English summary

The European Union and its consumers only reluctantly accept GM food. NGOs resist introduction and cultivation of GM crops on behalf of ethical as well as environmental considerations. One huge concern is the health issue: how safe is it, to consume GM foods. The subject is heavily debated among interested parties, such as business life, politicians, farmers, environmental NGOs and consumer organizations, each bringing in their own experts.

This report presents information on this topic in such a way, that an interested lay person can form his or her own opinion on the matter. At the moment, it is impossible to state with certainty that transgenic crops present a substantial risk or not to consumers. The crucial question is, in what respect transgenic crops differ from the regular crops we eat. But there are no procedures to identify all substances that a transgenic plant produces in addition to or in larger quantities than the crop from which it has been derived. Second, we don't know too much about possible adverse health effects in different races and species of our regular food crops. Third, there is little or no empirical evidence on health impacts of GM foods.

Key questions addressed in this report are:

- What types of genetic modification are we talking about?
- How do these techniques differ from traditional plant breeding?
- What types of hazards can we expect?
- How do these hazards compare with products of traditional plant breeding?
- How is safety of GM foods assessed?
- How good are these safety assessments?
- So, how safe are GM products?

### Types of genetic modification

All transformations begin with the isolation of a DNA fragment coding for the desired property. The fragment needs to be provided with a 'start' and a 'stop' sequence (resp. promoter and terminator), as well as a 'marker', a fragment coding for an easily identifiable property, such as antibiotic resistance. The fragment is multiplied in bacteria, in order to produce it in sufficient quantities for the next steps. The ready-made construct is transferred to the plant cells by different methods, depending on the crop. In none of the employed methods it is possible to control in what specific place the novel DNA is inserted, in contrast to transformations in bacteria and fungi, where such precision is possible. Random insertion of genetic material may produce unexpected results, apart from the desired effect.

### How do these techniques differ from traditional plant breeding?

It appears, that the term 'traditional plant breeding' is rather vague. Truly traditional practices involve crossbreeding and selection, sometimes followed by vegetative multiplication techniques, like cutting, grafting and budding. Modern breeding practices include rapid multiplication from single cells or tissue culture and fast, molecular selection techniques. Generation of new forms is no longer limited to new crossbreeds, but is achieved by treating cell cultures with mutagenic chemicals or ionizing radiation. The difference is, that GM involves deliberate transfer of genetic material, that is usually not of the same origin as the plant's own DNA.

### What types of hazards can we expect?

Hazards can be classified into two general categories.

- Hazards deriving from the intended products
- Hazards deriving from unintended products

A third type of undesired effects is loss of health promoting substances or nutritional value. Whether intended or not, products can be toxic or allergenic or both. Antibiotic resistance, which has been used as marker, is in itself not harmful, but it is feared that they might induce unwanted resistance in the gut bacteria. There is consensus that the actual occurrence of this phenomenon is highly improbable.

Unintended products may result from two sources:

- The product from the insert disturbs regulation of gene expression in the plant, resulting in metabolic imbalance and overproduction of undesired products native to the plant. Also, substances hitherto suppressed or metabolized, or slightly modified proteins with new properties may make their appearance.
- Randomly inserted sequences or loss/change of plant genetic material may disturb gene expression in the area where it is inserted, with similar results. In some techniques there is chance of random insertions of DNA fragments of different lengths in unpredictable places.

A related issue concerns the stability of the fragment or its integration in the plant DNA. Sometimes a reshuffling of gene fragments occurs near the place of insertion with unexpected results.

### **How do these hazards compare with products of traditional plant breeding?**

Hazards from intended products and unintended products from the donor organism are unique to GM foods. As for the hazards of undesired products from the plant's own genome, they may also result from regular breeding techniques. Even crossbreeding may result in a crop, that produces more of the plants natural toxins. Yet, random insertion of gene fragments in the plant DNA, genetic loss or metabolic imbalance resulting from the products of the insert, form an additional source of such hazards. These effects are not completely unique to GM foods: Gene loss and the potential of upsetting the plant's regulatory mechanism are also possible for modern mutant-generating techniques. At the moment, we have no idea about the frequency of such events, neither in GM foods, nor in crops achieved by rapid mutant-generating methods.

### **How is safety of GM foods assessed?**

In assessing safety of GM products, 'substantial equivalence' is the standard, meaning that the outward properties and composition and intended consumption correspond with the unmodified product, allowing for natural and geographic variation. There are three categories: 1) complete equivalence, for example for refined products such as sugar or oil, which is identical to products derived from unmodified plants, 2) equivalence in all aspects, except for the intended, newly introduced property, 3) products, not substantially equivalent. For all three classes, a genetic analysis is performed of the DNA integrated in the plant. The producer has to submit a description of the transformation method, type and number of inserts, expression level, and results of stability tests over several generations. For class 2 and 3 products, safety tests are mandatory. Apart from macronutrients, the product is tested for specific substances, where changes, if present, are to be expected, and also for known allergens from the donor organism. Each new protein must be tested for homology with existing proteins, and also for toxicity and allergenicity. Products are also tested for health promoting properties, feeding them in large amounts to laboratory animals and measuring health parameters. Demands are strictest for class 3 products, involving evaluation of chronic exposure and reproductive effects. The use of genetic markers for antibiotic resistance is phased out from 2004 or 2008, depending on the type of permit.

### **How good are these safety assessments?**

The safety assessment procedure has been heavily criticized. Especially the principle of 'substantial equivalence' is considered too vague and open to manipulation. Variation between different races may be so wide, that the standard of 'not exceeding natural variation' is essentially meaningless. The difference between class 2 and 3, in other words, is highly arbitrary. It is impossible to compare all substances present in the plant, so the choice of substances tested may overlook harmful substances.

Genetic analysis of the inserts is far from infallible. Independent research of Monsanto's Roundup Ready soy brought to light, that apart from the inserts as described by Monsanto, there were at least three other inserts present in the vicinity of the described insert. And a large fragment of the original plant DNA had disappeared, which was not evaluated. The health effect studies are also criticized: for experimental design as well as for ignoring or even withholding unwelcome results. Similar criticism has been directed to the toxicity

GM: Kun je dat eten?

tests. In general, there is a call for independent research, or procedures for quality control. Apart from research quality, allergens remain a problem, because there is no reliable test to identify new human allergens.

### **So, how safe are GM products?**

Genetic modification may result in new allergenic properties of hitherto 'safe' food, increased toxicity or loss of nutritional value. Apart from the risk of allergens, derived from the insert, the hazards resulting from genetic transformation may also result from regular plant cultivation. Especially mutant-generating techniques are essentially as hazardous. There might be a quantitative difference, because in GM there are more mechanisms possible that can upset the plant's biochemical balance. But we have no idea of the probabilities, due to lack of data. Safety assessment of GM food is capable of improvement, but at least there are safety assessments available, which is not the case for foods produced with conventional, but potentially hazardous techniques. Apart from improvements to the GM safety assessment protocols, we plead for safety assessments of foods produced with mutant-generating techniques.

